

**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE MYOMETRİAL**  
**İNVAZYON PATERİNİN EVRE İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ece USLU**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2016**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE MYOMETRİAL**  
**İNVAZYON PATERİNİN EVRE İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ece USLU**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Tufan ÖGE**

**ESKİŞEHİR**  
**2016**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Ece USLU'ya ait "Endometrium Kanserinde Myometrial İnvazyon Paterninin Evre ile İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı            Doç. Dr. Tufan ÖGE  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye                            Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye                            Yrd. Doç. Dr. Ali SEVEN  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, tez sürecinde sağladıkları katkılardan ötürü Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e ve Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a , Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ali SEVEN'e, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU'na ve birlikte çalıştığımız yandal uzmanı Uz. Dr. Elçin TELLİ'ye, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Setenay Kevser DİNÇER ÖNER ve Araştırma Görevlisi Hülya YILMAZ'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Uslu, E. Endometrium kanserinde myometrial invazyon paterninin evre ile ilişkisi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.** Endometrium kanseri kadınlarda meme, barsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen kanserdir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir. Erken tanı, evre, rekürrens için pek çok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmada, endometrium kanserinde myometrial invazyon paterni çeşitlerinin evreyi etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya Mayıs 2014 – Ekim 2015 arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, infrakolik omentektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi, sitolojik örnekleme yapılmış, postoperatif patoloji sonucunda endometriyum kanseri çıkan olgular katılmıştır. Başka bir merkezde opere olmuş ya da neo-adjuvan kemoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanan sonuçlarda myometrial invazyon paterninin düzgün sınırlı (itici), diffüz stromal inflamasyon, adenomyozis benzeri, MELF gruplarından birine dahil edilerek evre ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada myometrial invazyon paternleri arasında MELF paterni en çok Evre 3'te izlenirken diğer paternler en çok Evre 1A'da görülmektedir. Grade ile myometrial invazyon paterni incelendiğinde Grade 1 en çok itici paternde görülmüştür. Grade 3 en çok MELF paterninde görülmüştür. Tüm paternlerde en çok grade 2 görülmüştür. Sonuç olarak endometrium kanserinde myometrial invazyon paterninin evreyi etkileyebildiğine dair bulgular mevcuttur. Bu etkinin tek başına olup olmadığı daha büyük bir hasta popülasyonu ile yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, myometrial invazyon, evre.

## ABSTRACT

**Uslu, E. The effect of myometrial invasion pattern to stage in endometrial cancer. ESOGÜ Medicine Faculty Obstetrics and Gynecology Department Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2016.** Endometrium cancer is the 4th most common cancer after breast, rectum and lung cancer. In general, when women's life viewed over 2-3% will develop endometrial cancer. A lot of work has been made and maintained for early diagnosis, stage and recurrence. In this study, we aimed to evaluate in endometrial cancer myometrial invasion pattern affects the stage or not. The patient who had total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, infracolic omentectomy, pelvic-paraaortic lymphadenectomy, cytological sampling and also has a result of endometrial cancer in postoperative pathology between May 2014- October 2015 in ESOGU medicine faculty were included. Patients who had operated in another center or have received neoadjuvant chemotherapy were excluded from the study. Pathology Department in the results were included with one of the pattern of myometrial invasion: Properly limited (pushing), diffuse stromal inflammation, adenomyosis like, MELF and examined relationship with stages. In the study MELF pattern observed in most Stage 3 of myometrial invasion patterns, other patterns are observed in most Stage 1A. When examining the pattern of myometrial invasion by grade, Grade 1 was observed in the most pushing pattern. Grade 3 was observed in most MELF pattern. Grade 2 is seen most grade in all stages. As a result, there are some finding about myometrial invasion pattern in endometrial cancer can affect stage. This should be supported by the new studies effectively with a larger patient population, about it affects alone or with some factors.

**Key Words:** Endometrial cancer, myometrial invasion, stage

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.2. Endometrium Kanserinin Fizyopatolojisi	6
2.3. Klinik	8
2.4. Tanı	8
2.5. Patoloji	10
2.6. Yayılım	10
2.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme	11
2.8. Evreleme	12
2.9. Prognostik Faktörler	16
2.10. Postoperatif Tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

BCL-2	<i>B cell lymphoma 2</i>
β-CAT	<i>Beta catenin</i>
CD	<i>Cluster differentiation</i>
CDX2	<i>Caudal type homeobox 2</i>
CK	Sitokeratin
COX-2	Siklooksijenaz-2
E-CAD	<i>Epitelial cadherin</i>
ER	Estrojen reseptör
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GLUT-1	<i>Glukoz transporter-1</i>
HER2	İnsan epidermal büyüme faktör reseptör
HIF-1α	Hipoksi uyarılabilir faktör-1α
MELF	<i>Microcystic elongated and fragmented</i>
MKI-67	<i>Marker of proliferation KI-67</i>
MMP	Matriks metaloproteinaz
P53	Tümör protein 53
PAX-8	<i>Paired box 8</i>
PR	Progesteron reseptör
TIMP	Doku metaloproteinaz inhibitörü

**ŞEKİLLER****Sayfa**

2.1. Endometrium kanserinde total abdominal histerektomi – bilateral salpingooferektomi materyali.	15
2.2. Endometrium kanserinde ER boyama	18
2.3. Endometrium kanserinde CK19 boyama	19
2.4. MELF patternli olguda serozaya yakın alanda myometriumda grup halinde tümör embolisi CK19 boyama.	20
2.5. Endometrium kanserinde CDX2 boyama	21
2.6. Endometrium kanserinde e-caderin boyama	22
3.1 Düzgün sınırlı (itici) tip myometrial invazyon.	25
3.2. Diffüz stromal invazyon.	26
3.3. Adenomyozis benzeri invazyon.	27
3.4. MELF tipi invazyon.	28
4.1. Hastaların evrelere göre dağılımı	29
4.2. Hastaların invazyon paternlerine göre dağılımı	30

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Endometrial hiperplazilerin klasifikasyonu	7
2.2. Endometrium kanserinde FIGO 1988-2009 sınıflamalarının kıyaslanması	14
4.1. Myometrial invazyon paterninin evre ile kıyaslanması.	30
4.2. Myometrial invazyon paterninin grade ile kıyaslanması.	31
4.3. Myometrial invazyon paterni ile lenfovasküler invazyonun kıyaslanması.	32
4.4. Myometrial invazyon paterninin yaş ortalamaları ile kıyaslanması.	33
4.5. Evre ile yaş ortalamaları kıyaslanması.	33
4.6. Evre ile gradein kıyaslanması.	34
4.7. Myometrial invazyon paternleri ile östrojen boyanmasının kıyaslanması.	34
4.8. Myometrial invazyon paternleri ile progesteron boyanmasının kıyaslanması.	35
4.9. Myometrial invazyon paternleri ile PAX-8 boyanmasının kıyaslanması.	36
4.10. Myometrial invazyon paternleri ile CDX2 boyanmasının kıyaslanması.	36
4.11. Myometrial invazyon paternleri ile CK19 boyanmasının kıyaslanması.	37
4.12. Myometrial invazyon paternleri ile E-CAD boyanmasının kıyaslanması.	37
4.13. Myometrial invazyon paternleri ile $\beta$ -CAT boyanmasının kıyaslanması.	38
4.14. Myometrial invazyon paternleri ile P53 boyanmasının kıyaslanması.	39
4.15. Evre ile östrojen boyanmasının kıyaslanması.	39
4.16. Evre ile progesteron boyanmasının kıyaslanması.	40
4.17. Evre ile PAX-8 boyanmasının kıyaslanması.	40
4.18. Evre ile CDX2 boyanmasının kıyaslanması.	41
4.19. Evre ile CK19 boyanmasının kıyaslanması.	41

	<b>Sayfa</b>
4.20. Evre ile E-CAD boyanmasının kıyaslanması.	42
4.21. Evre ile $\beta$ -CAT boyanmasının kıyaslanması.	42
4.22. Evre ile P53 boyası tutma oranları kıyaslanması.	43

## 1. GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde 1970'li yıllardan sonra en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline gelmiştir. Yüksek insidansına ve etkili bir tarama testinin olmamasına rağmen erken semptom vermesi nedeniyle ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir[1].

Hem rastlanma sıklığı hem de prognozu belirleyen önemli etkenlerin histolojik grade ve myometriyal invazyon derinliği olması açısından endometrium karsinomunun erken tanısı büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda prognozu etkileyen çeşitli faktörlerin olup olmadığı da araştırma konuları arasındadır.

Bu çalışmada, endometrium kanserinde myometrial invazyon patern çeşitlerinin evreyi etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanan sonuçlarda myometrial invazyon paterninin düzgün sınırlı (itici), diffüz stromal inflamasyon, adenomyozis benzeri, *microcystic elongated and fragmented* (MELF) gruplarından birine dahil edilerek evre ile olan ilişkisi incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Endometrium kansinomu 1950 yıllarından itibaren dünyada belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında ABD’de 40.100 yeni endometrium kanseri olgusu olduğunu bildirmiştir [2, 3]. 2012 yılında ise tahmini olarak 47000 yeni vaka olduğu düşünülmektedir[4]. Yapılan çalışmalarda her yıl yaklaşık 6800 kadının bu kanserden öldüğü saptanmıştır. Yaklaşık olarak insidansı 100000’de 80 civarındadır. Endometrium kanseri kadınlarda meme, barsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen kanserdir[5, 6]. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3’ünde endometrium kanseri gelişecektir [1].

Endometrium kanserlerinin %95’i 40 yaşın üzerinde, %75’i postmenopozal, %25’i premenopozal dönemde görülür [7]. Genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş 60’dır [8]. Hastalığın erken teşhis ve tedavisi içindeki gelişmeler ile birlikte tedavi yöntemlerinin değişmesi 5 yıllık sağ kalım oranını arttırmıştır [3]. Hastaların yaklaşık %75’i evre 1 olarak başvurmaktadır [9].

### 2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Endometrium kanserinin iki farklı patogenetik tipi bilinmektedir. En sık rastlanan tipi endojen ya da ekzojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan genç, perimenapozal kadınlarda görülmektedir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu tümör östrojen bağımlı olup, iyi diferansiye olma eğilimindedir. Diğer endometrium kanseri endometriumu uyuracak östrojen kaynağı bulunmadan gelişmektedir. Kendiliğinden gelişen bu kanserler patolojik olarak endometrial hiperplazi ile birlikte değillerdir ve çoğunlukla östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozluurlar. Bu östrojen bağımlı olmayan tümörler daha yaşlı , postmenapozal, zayıf kadınlarda görülme eğilimindedirler [10].

Dengelenmemiş östrojen endometriumda öncelikle hiperplazi geliştirir. Bilindiği gibi endometrial hiperplazi uterus kavitesini döşeyen endometrium bez ve stromasının aşırı mitotik aktivitesi ile karakterize patolojik bir tablodur. Östrojenik

uyarı devam ederse endometrium atipik karakter kazanarak sonunda kanser gelişmektedir (Devamlılık Hipotezi) [11].

Endometrium kanseri için bazı risk faktörleri vardır ve bunlar kısaca şöyle özetlenebilir:

**Yaş :** Endometrium kanseri genellikle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülmektedir. 45 yaşından sonra insidans artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve sonra hafifçe düşer. Ortalama görülme yaşı 61'dir, %5 olguda ise 40 yaşın altında görülebilir [5].

**Parite:** Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Kanserli kadınların %23-31'i nullipardır. Kanser riski nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, 5 ve üzeri doğum yapmışlara göre 3 kat daha fazladır [12]. Bu kadınlarda anovulasyon ve dolayısıyla kronik östrojen uyarısı daha siktir, ayrıca gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometrial kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğu ileri sürülmekte ve nulliparlarda bu etki oluşmamaktadır.

**İrk:** Bilinmeyen bir nedenle zenci ırkta aynı yaş grubundaki beyaz kadınlara göre daha az kanser tanısı konulmuştur. Beyaz ırkta endometrium kanseri gelişme riski iki kat daha fazladır [12].

**Obezite:** Endometrium kanserli kadınlardaki en yaygın problemin obezite olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır [12-14]. Şişmanlık ve beslenme ekstrahepatik aromataz sistemini değiştirerek periferik östrojen (östron) üretimini arttırmaktadır. Periferik östrojen üretiminin en önemli kaynağı olan yağ dokusu yüksek aromataz aktivitesine sahip olduğundan bu dokuda androstenodiondan östron, ve testesterondan östradiol oluşmaktadır. Normal şartlarda karaciğerde redüktaz sistemleri, aromataz sistemlerinden daha güçlüyken, obezite ve hepatik hastalıklarda aromataz aktivitesi artarak östron oluşumunu arttırabilmektedir.

Obez kadınlarda seks hormon bağlayıcı globulin(SHBG) düzeylerinin de azalması nedeniyle aktif hormon miktarı artar ve böylece endometrium daha fazla östrojen etkisinde kalır. Özellikle düşük yağlı yiyeceklerle beslenen Japon kadınlarında endometrium kanseri daha az görülmektedir. Buna karşılık batılı

kadınlarda risk artmaktadır [15, 16]. Uzun süre karşılanmamış östrojenin endometrium kanserine sebep olabileceği teorisi yeni değildir. Özellikle eksogen östrojen kullananlarda endometrium kanseri riskinin arttığını 1970'lerde ifade etmişlerdir [17]. Bugün de gestajensiz ekzojen östrojenin risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.

**Diyabet:** Diyabetik kadınlarda kanserin 2.8 kat arttığı iddia edilmiştir, ancak istatistiki olarak kanser için bir risk faktörü değildir. Kaplan ve Cole'nin çalışmalarında, anormal glukoz toleransı varlığında riskin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir [18]. Hastaların %5-41' inde anormal glukoz toleransı saptanmaktadır. Endometrium kanseri-diabet ilişkisi etiyolojik bir gösterge değil, önemli bir tarama göstergesidir.

**Hipertansiyon:** Doğrudan bir risk faktörü olmaktan çok, yaşlı kadın popülasyonunda sıklığı artan bir klinik antite olması nedeniyle endometrium kanserine eşlik edebilmektedir.

**Endokrin Faktörler:** Bunların başında overin fonksiyon bozuklukları gelmektedir. Bunlar anovulasyondan korpus luteum yetmezliğine kadar gidebilir. Polikistik over sendromlu kadınlar yine anovulasyona bağlı olarak riski artırır. PCO'li kadınlarda androstenodion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Kronik anovulasyon nedeniyle normalden çok yüksek olan östronun progesteronla karşılanmaması, endometrial hiperplaziye ve premalign değişimleri indükler veya artırır [19]. Ayrıca PCO'lu kadınlarda hiperinsülinemi vardır. Bu kadınlarda artmış insülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü'nün endometrium kanserine yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda insülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü'nün mitojenik olduğu, çoğu tümör hücresinin proliferasyonunun insüline bağımlı olduğu gösterilmiştir.

**Östrojen Salgılayan Tümörler:** Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörlerinin kanser için risk faktörü olduğu kesindir [19, 20].

Aslında ovaryan stromayı stimüle ederek hormon üretimine neden olan primer yada metastatik herhangi bir tümöründe dolaylı olarak endometrial hiperplazi



ve kanserojenik etki yaparak risk faktörü oluşturabileceği bir gerçektir.

**Erken Menarş - Geç Menapoz:** 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1.6 kez, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2.4 kez kanser riski artmıştır [12]. Östrojenin etkisini yapabilmesi için endometriumda gerekli reseptörlere ihtiyaç vardır.

**Diyet:** Endometrium kanseri ile yüksek yağlı ve proteinli diyet arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu diyetle beslenen Kuzey Avrupa ülkelerinde kanser riski artarken, protein ve yağdan fakir beslenen Japonya'da daha azdır [21].

**Aile Öyküsü:** Endometrium kanserinde heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların %15'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir [12, 13]. Endometrium kanserinin kesin ailevi geçişi tanımlanamamasına karşın dikkatli bir anamnezle ailede kanser varlığı anormal kanaması olan bir kadında değerlendirmenin önemli bir parçasını oluşturmalıdır.

Familiyal Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip 2) varlığında hastalar endometrium kanseri açısından taranmalı yada anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir [22].

**Sigara:** Bu alışkanlık çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen endometrium kanseri ile olan ilişkisi açık değildir. Loerbroks ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sigara içen kadınlarda endometrium kanseri riskini daha düşük bulmuşlardır [23]. Sigara kandaki östrojen düzeyini düşürmektedir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik up-take' ini ve metabolizmasını arttırır.

**Oral Kontraseptifler:** Bazı oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması endometrium kanserinden koruyucu etki göstermektedir. Bu koruyucu etki oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra yaklaşık 15 sene daha devam etmektedir. Ancak çift fazlı ve östrojenik etkisi fazla olan oral kontraseptiflerin daha etkin olduğu bildirilmektedir [24, 25].

**Diğer Faktörler:** Pelvik radyasyona maruz kalma, yüksek sosyoekonomik durum, safra kesesi hastalığı, artrit gibi çeşitli durum ve hastalıkların endometrium

kanseri için risk faktörü olduğu söylenirse de henüz bu yargılara dair çalışma bulunmamaktadır.

## **2.2. Endometrium Kanserinin Fizyopatolojisi**

Endometrium kanserlerinin oluşumunda, endometriumun östrojen reseptörlerinin(ER), progesteron reseptörlerinin(PR) yoğunluğu ve dokunun uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalması önemli rol oynamaktadır.

Endometrium kanserlerinin histolojik tipleri ve hormonoterapiye yanıt vermeleri, tümör hücrelerinin reseptör sayılarına bağlıdır. Diferansiye hücrelerden oluşan tümörlerde progesteron reseptör sayısı daha fazladır ve hormonoterapiye alınacak yanıt da daha fazla olacaktır. Normalde endometrium dokusu hem östrojen hem de progesteron reseptörü içerirken, kanserli dokuda daha çok östrojen reseptörü vardır [26].

Progesteronsuz bir ortamda uzun olarak östrojenle uyarılan endometriumda prekanseröz lezyonlar gelişebilir. Bunlar basitten komplekse doğru değişik aşamalarda endometrial hiperplazilerdir. Endometrial hiperplazi endometrial stroma ve bezlerin fizyolojik durumunun abartılı şekli ile karsinoma in situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progesteron etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişir [27]. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler.

Endometrial hiperplazilerde malign potansiyellerin değerlendirilmesi, bu konuda fikir birliğinin olmaması ve tanımlamaların kesinlik kazanamamasından dolayı problem yaratmaktadır. Kurman ve arkadaşları endometrial hiperplazi üzerinde yapılan çalışmaları, özellikle hiperplazi ile endometrium kanseri arasındaki ilişki açısından değerlendirmişlerdir. Buna göre atipik sitoloji ve yapısal değişiklikler gösteren hiperplaziler ile kanser çıkma riskindeki artış arasında yakın

bir ilişki bulmuşlardır [28]. Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu, Dünya Sağlık Teşkilatı organizasyonu altında terminolojide birliği sağlamak amacıyla bir sınıflama yapmıştır.

**Tablo2.1.**Endometrial hiperplazilerin klasifikasyonu

Hiperplazi Tipleri	Kansere dönüşme oranları
Basit atipisiz hiperplazi	%1
Kompleks atipisiz hiperplazi	%3
Basit atipili hiperplazi	%8
Kompleks atipili hiperplazi	%29

Bu sınıflamada kriter olarak ilk planda sitolojik değişiklikler göz önüne alınmıştır. Sitolojik atipi kriterleri içerisinde polaritesini kaybetmiş değişik şekil ve büyüklüklerde geniş nükleuslar, artmış çekirdek-sitoplazma oranı, belirgin nükleolus ve düzensiz kümeleşme gösteren kromatin bulunur. Sitolojik atipi bulguları göstermeyen proliferatif yapılar, içerdikleri kompleks tipteki glanduler yapının miktarı ve yoğunluğu açısından basit veya kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılmışlardır. Yapısal proteinleri ne olursa olsun, sitolojik atipi gösterenlerin hepsi atipik hiperplazi olarak değerlendirilmiştir.

Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan olgularda histerektomi yapılırsa yaklaşık %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir [28].

Endometrial hiperplazilerde malign değişim için çok farklı rakamlar

verilmektedir. Bu farklı rakamlar, tanının konduğu küretaj materyalinin alınış şekli, histolojik değerlendirme, izleme süreleri vb. farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Endometrial hiperplazilerin kansere dönüşümü postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlardan 5-10 kat daha fazladır [29, 30].

### **2.3. Klinik**

Genellikle postmenapozal dönemde görülen vaginal kanama klinikte en sık karşılaşılan başvuru nedenidir [31, 32]. Bazı hastalarda endoservikal kanalın tıkanması ve endometrial boşlukta biriken dokuların enfekte olmasıyla piyometria görülür.

### **2.4. Tanı**

#### **2.4.1. Klinik Muayene**

Endometrium kanseri tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Metastazların sık rastlandığı bölgeler olan periferik lenf nodları dikkatlice değerlendirilmelidir. İlerlemiş olgularda karaciğer veya omentum metastazları palpe edilebilir yada asit saptanabilir.

Vajen girişi, subüretral alanlar, tüm vagen ve serviksin dikkatli inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Bimanuel rektovaginal muayene, uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksial kitleler, parametrial endurasyon ve kul-de-sac nodüleritesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmalıdır.

#### **2.4.2. Smear**

Klasik servikovaginal pap-smear incelemesinin endometrium karsinomu için tanısal doğruluk oranı en optimum şartlarda bile %40 civarı ndadır ve rutinde kullanılmamaktadır. Servikal kanser taraması için rutin kullanımında östrojen kullanmayan postmenapozal kadınlarda PAP testte endometrial hücre görülmesi durumunda ileri tetkik önerilir [33].

### **2.4.3. Endometrial Biyopsi**

En iyi tanı yöntemi fraksiyone küretajdır. Bunun dışında, aspirasyon küretaj, novak küret ile yapılan probe küretaj, dilatasyon ve küretaj da uygulanabilir. Poliklinik koşullarında yapılan endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya D&C bulgularıyla karşılaştırıldığında %90-95'tir [31].

### **2.4.4. Histeroskopi**

Negatif histolojiye karşın, tekrarlayan postmenapozal kanama varlığında, kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınmadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen olgularda histeroskopi ve D&C uygulanmalıdır.

Histeroskopi endometriyal polip ve submüköz myomların tanısında biyopsi ve D&C'den daha yararlıdır [34-36].

### **2.4.5. Vaginal Ultrasonografi**

Anormal uterin kanamanın değerlendirilmesinde ve ek inceleme yapılacak hastaların seçiminde, endometriyal biyopsinin yanı sıra transvaginal ultrasonografi yararlı olabilir. Her ne kadar çok sayıda çalışmada 5 mm altındaki endometrium kalınlığının postmenapozal kadınlarda atrofiyi gösterdiği ve bu kadınlarda histolojik değerlendirmenin gerekli olmadığı belirtilse de, semptomatik bir hastada sadece ultrasonografi bulgusuna dayanarak endometrial biyopsinin gerekmediğine karar verilmemelidir [37-40].

### **2.4.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)**

Endometrium karsinomunda lokal ve uzak yayılımların belirlenmesinde yararlı yöntemlerdir. Nükslerde ve özellikle de bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadırlar [41, 42].

MR ile özellikle küçük boyutlardaki tümörün saptanması, normal endometriyum ile aynı yoğunlukta oldukları için daha zordur. Büyük tümörlerin MR ile saptanması daha kolaydır ve serviks, myometriyum ve parametriyum yayılımı çok

daha doğru olarak saptanabilir. Özellikle Evre 1 ve Evre 2 ayırımı daha yüksek doğruluk oranıyla yapmak MR ile olanaklıdır [43]. Nüks eden hastalığın ve özellikle lenf nodlarındaki büyümenin saptanmasında BT ve MR değerli yöntemlerdir.

## 2.5. Patoloji

Modifiye WHO klasifikasyonu [44]:

- Endometrioid adenokarsinom(%75-80)
  - Endometrioid tip
  - Papiller villoglandüler karsinom
  - Silialı karsinom
  - Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Uterin papiller seröz karsinom(<%10)
- Berrak hücreli karsinom(%4)
- Müsinöz karsinom(%1)
- Mikst tipte karsinom(%10)
- İndiferansiye karsinom
- Skuamoz karsinom(<%1)
- Metastatik karsinom

## 2.6. Yayılım

Endometrium karsinomlarının yaklaşık %50'si endometriumda sınırlıdır. %26'sı yüzeysel ve %12'si derin myometriyal invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise %12 olarak bildirilmiştir [45].

### 2.6.1. Lokal Yayılım

Tümörün komşu organlara yayılımıdır. Bu yolla myometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriyumu invaze etme eğilimindedirler [46].

### **2.6.2. Lenfatik Yayılım**

Bu yolla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir. Lenfatik tutulum tümörün histolojik farklılaşma derecesi (grade), myometriyal invazyon gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir.

Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları infundubulopelvik ligament içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %32'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır [46]. Endometrial lenfatiklerin parametriumu uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir.

### **2.6.3. Hematojen Yayılım**

Yaygın değildir ve hastalığın ancak ileri dönemlerinde görülebilir. Hematojen yayılım en sık akciğerler olmaktadır (%8.4). Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

### **2.6.4. Peritoneal Yayılım**

Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımında önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

## **2.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme**

### **2.7.1. Anamnez ve Tam Fizik Muayene**

Aksiller, supraklaviküler ve inguinal nodları da içeren dikkatli değerlendirme.

### 2.7.2. Pelvik Muayene

- Vagen kubbesinin dikkatli inspeksiyonu
- Servikovajinal smear
- Endoservikal küretaj (klinik evreleme için)
- Endometriyal kavite sonografisi (klinik evreleme için)
- Fundus büyüklüğü ve adnekslerin palpasyonu
- Rektovajinal muayene (parametrium, rektum, cul de sac'ı değerlendirmek için)

### 2.7.3. Kan Testleri

- Tam hematolojik profil
- Biyokimyasal inceleme (karaciğer-böbrek testleri, elektrolitler)
- CA-125
- Gereğinde tiroid fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri
- İdrar analizi ve idrar kültürü(gerektiğinde)

### 2.7.4. Görüntüleme Çalışmaları

- Göğüs radyografisi (gerekirse bilgisayarlı tomografisi)
- Pelvik ve abdominal bilgisayarlı tomografi (gerektiğinde)
- Manyetik rezonans görüntüleme (gerektiğinde)
- Pelvik ultrasonografi
- Gerekli medikal konsültasyonlar

## 2.8. Evreleme

Endometrium kanserinde evreleme, tedavinin belirlenmesi ve prognoz açısından önemlidir.

**Klinik evreleme:** Endometrium kanseri evrelemesinde 1988 yılına kadar klinik evreleme kullanılmıştır. Klinik FİGO evrelemesi (1971), standart kavite uzunluğu ve hastalığın uterus dışı ve pelvik yayılımı gibi klinik bilgilere göre yapılırdı. Palpasyon, inspeksiyon, endoservikal kanal küretajı, histeroskopi,



sistoskopi, proktoskopi, histerografi ve kemik ve akciğer grafillerinden yararlanılır.

Hastanın medikal durumu ya da yaygın hastalık nedeniyle cerrahinin uygun olmadığı durumlarda klinik evreleme yapılır [47].

Ancak cerrahi evreleme sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, kanserden ölenlerin çoğunun klinik evre 1'deki hastalar olması klinik evreleme sisteminin değerini azaltmış, ayrıca yüksek risk grubundaki hastaları saptamak gereği doğmuştur.

Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında büyük farklar ve cerrahi evre genellikle daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle FİGO, 1988'de cerrahi evreleme sistemini önermiştir [48].

*International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FİGO) cerrahi evreleme sistemi 2009 yılında revize edilmiştir [49] (Tablo 2.2.).

**Tablo2.2.** Endometrium kanserinde FİGO 1988-2009 sınıflamalarının kıyaslanması

FİGO 1988	FİGO 2009
EVRE 1A: Tümör endometriumda sınırlı EVRE 1B: 1/2'den az myometriyal invazyon EVRE 1C: 1/2'den fazla myometrial invazyon	EVRE 1A: Tümör endometriumda sınırlı veya 1/2'den az myometriyal invazyon EVRE 1B: 1/2'den fazla myometrial invazyon
EVRE 2A: Sadece endoservikal glandüler tutulum EVRE 2B: Servikal stromal invazyon	EVRE 2: Tümör servikal stromaya invaze ama uterus dışına çıkmamış (Endoservikal gland tutulumu Evre 1 olarak değerlendirilmelidir.)
EVRE 3A: Seroza ve adneks tutulumu / peritoneal sitoloji pozitif EVRE 3B: Vajinal metastaz EVRE 3C: Pelvik veya paraaortik metastaz	EVRE 3A: Tümör uterus serozasında ve/veya adnekslerde EVRE 3B: Vajinal ve/veya parametrial yayılım EVRE 3C: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına invazyon (Evre 3'ün tümünde sitolojinin pozitif olması evreyi değiştirmeden rapor edilmelidir.)
EVRE 4A: Mesane/ barsak mukozası tutulumu EVRE 4B: Uzak metastaz, intraabdominal veya inguinal lenf nodu metastazi dahil	EVRE 4A: Mesane ve/veya kolon mukoza invazyonu EVRE 4B: Uzak organ metastazı ve/veya inguinal lenf nodu pozitifliği

Cerrahi evreleme sonrasında ek tedavi gerekip gerekmediği araştırılmalıdır.

**Cerrahi Evreleme:** Tam bir cerrahi evreleme için yapılacak işlem minimum şekliyle; yeterli vertikal insizyon, intraperitoneal yıkama sıvısının incelenmesi, abdominal ve pelvik eksplorasyon, gerekli görülen yerlerden biyopsiler, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodlarının (pelvik, paraaortik) çıkartılıp histopatolojik değerlendirilmesini içermelidir. Histerektomi sonrası uterus açılarak intraoperatif olarak tümörün büyüklüğü [50], myometriyal invazyon derinliği [51] ve servikal yayılımı değerlendirilmelidir (Şekil 2.1.).



**Şekil 2.1.** Endometrium kanserinde total abdominal histerektomi – bilateral salpingooferektomi materyali.

Kavite içerisinde tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü de etkili olmaktadır. Fundusa yakın bölgelerden başlayan tümörün serviksi tutma şansı daha azdır ve bu nedenle servikse yakın yerleşen tümörlerden daha iyi gidiş göstermektedir. Tümörün servikse uzanımı korpusa sınırlı lezyonlara oranla daha kötü prognoz işaretidir.

Kuşkulu tüm lenf nodları cerrahi evreleme kapsamı içinde çıkarılmalıdır. Tümör histolojisi berrak hücreli, yassı epitel hücreli veya kötü diferansiye tümör olanlar, myometrial invazyon derinliği 1\2'den fazla olanlar, istmus-serviks tutulumu olanlar, tümör çapı 2 cm'den büyük olanlar ve ekstrauterin yayılım saptananlarda selektif pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapılmalıdır.

Tümör histolojisi ve myometriyal invazyon derinliği lenf nodu metastazı riskini belirleyen önemli parametrelerdir[9, 45].

Yukarıdaki risk faktörlerini taşıyan hastalarda yapılacak lenf nodu örneklemesinin özellikle yüksek ana iliak ve paraaortik lenf nodlarını içermesi

önemlidir. Lenf nodu örnekleme tüm major lenf nodu sahalarında yapılmalı ve palpabl ve büyümüş lenf nodları çıkarılmalıdır. Örnekleme eksternal iliak lenf nodlarından başlanır ve sirkumfleks femoral ven düzeyine kadar inilir. Ardından obturator nodlar ve obturator sinir düzeyine kadar çıkartılır. Sonra hipogastrik ve ana iliak lenf nodlarından örnekleme yapılır.

Endometrium kanserinde selektif pelvik ve paraortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi açısından anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir [52]. Damar yaralanması , hematom, lenfokist oluşumu gibi komplikasyonlar lenfadenektomi sonrasında sık görülmekle birlikte mortalite ve uzun dönem sekeller açısından anlamlı bir artış bulunamamıştır.

Chuang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada beklenen lenf nodu tutulumu insidansına karşılık düşük komplikasyon oranı göz önüne alındığında lenf nodu örnekleme bu açıdan göreceli olarak daha güvenilir ve değerli olduğu sonucuna varılmıştır[53]. Mortalitede artış daha çok hastanın yaşı, kilosu, beraberinde bulunan medikal problemler ve cerrahi teknikle ilişkilidir.

## **2.9. Prognostik Faktörler**

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörler bugüne kadar çok kez tartışılmıştır. Bilinen kesin prognostik faktörlerin dışında ırk, yaş, endokrin gibi faktörlerin de prognozu etkilediği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada prognoza etki edecek risk faktörleri uterin ve ekstrauterin olarak ikiye ayrılmıştır.

### **Uterin Faktörler:**

- Histolojik tip
- Grade
- Myometrial invazyon
- İstmus-serviks yayılımı
- Vasküler tutulum

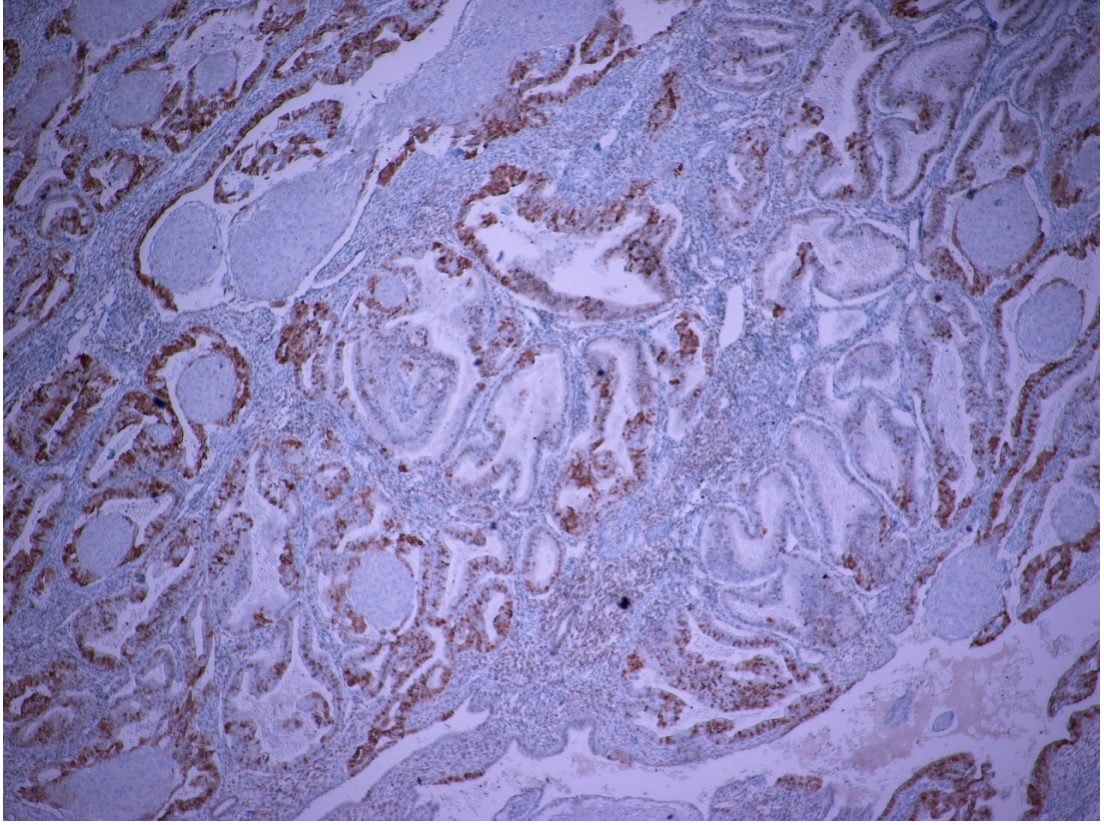
### **Ekstrauterin Faktörler:**

- Adneksiyal metastaz
- İntraperitoneal yayılım
- Pozitif peritoneal sitoloji
- Pelvik-paraaortik nod metastazı

Bu faktörlere, tümörün hormon reseptör durumu ve DNA ploidi de eklenmiştir.

Lenfovasküler alan invazyonu endometrium kanserinde önemli bir risk faktörüdür. 2009 yılında Kore'den yapılan 834 endometrium kanserli vaka incelenmiş, tümör grade'i, tümörün boyutu, servikal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve adneksiyal invazyon lenf nodu metastazında önemli prediktör faktörler olduğu bulunmuştur[54]. Bu çalışmayı 2011 yılında 203 hasta ile yapılan bir çalışma izlemiştir. Histolojik tip, tümörün grade'i, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, parametrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu peritoneal ekim, pelvik lenf nodu metastazı, paraaortik lenf nodu metastazında önemli patolojik faktörler olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise servikal invazyon lenfovasküler alan invazyonu ve pelvik lenf nodu metastazı, paraaortik lenf nodu metastazı için önemli faktörler olarak bulunmuştur[55].

Hormon reseptör durumu son 20 yılda çalışılmakta olup ilk başta estrogen(ER) ve progesteron(PR) reseptörleri araştırılmıştır(Şekil 2.2). Creasman'ın yaptığı çalışmada evre 1 veya 2 olan 217 hastanın patoloji preparatları incelenmiş ve reseptör pozitif olan hastaların olmayanlara oranla anlamlı olarak daha uzun hastalısız yaşam süresi olduğu bulunmuştur[56]. Günümüzde ise Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 98 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ise ER, PR ve İnsan epidermal büyüme faktör reseptör (HER)2'nin evrede prognostik bir rol olup olmadığı araştırılmış, artmış ER ve PR'de sağkalım oranlarının arttığı ancak artmış HER2 ise sağkalımın az olduğu görülmüştür[57].

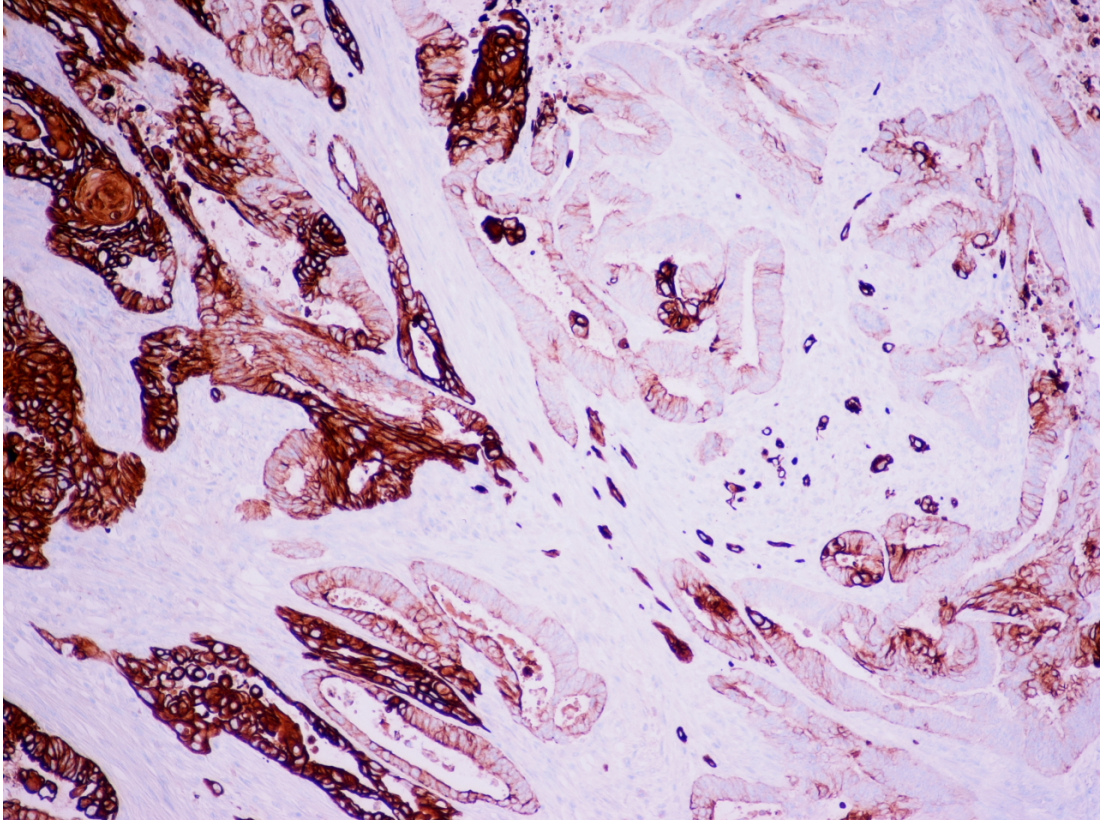


**Şekil 2.2.** Endometrium kanserinde ER boyama.

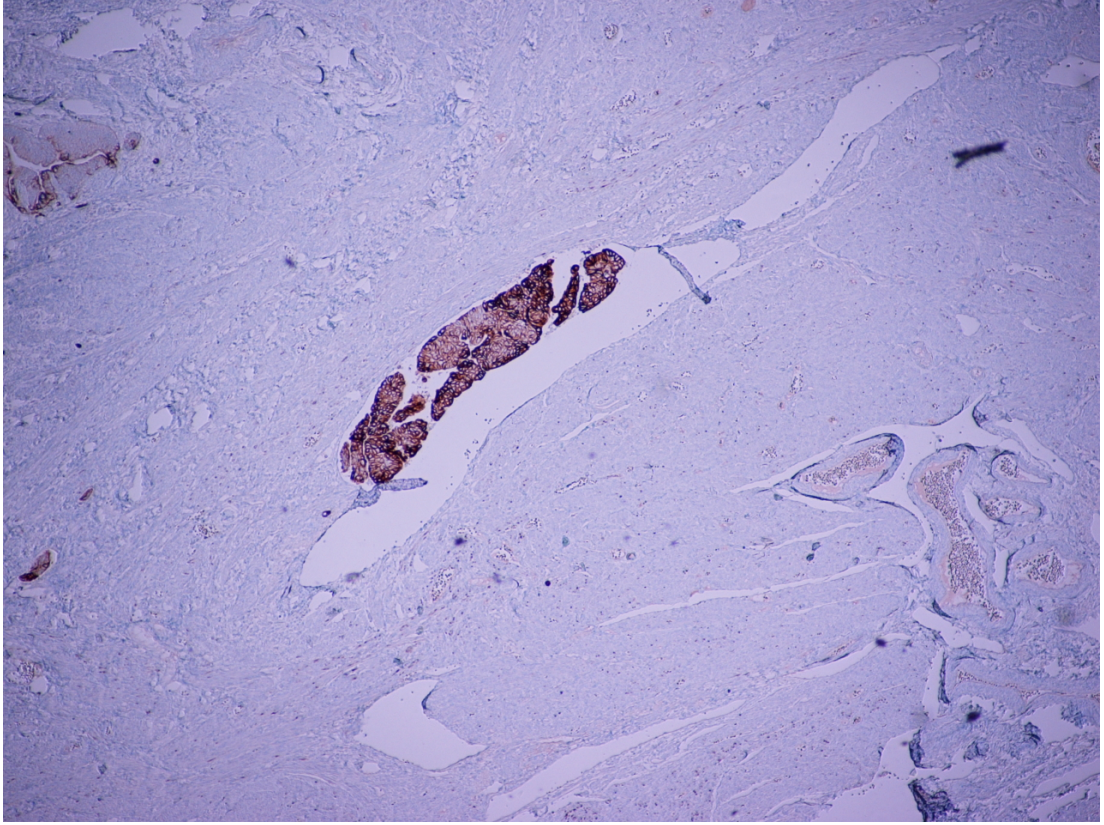
ER, ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$  mRNA'ları tarafından kodlanmaz[58]. Bu subtiplerin endometrial kanserle ilişkisi olup olmadığı Takama ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. 36 endometrium kanseri vakasında ER- $\beta$ : ER- $\alpha$  oranının invaziv karsinomda daha yüksek olduğu, ER- $\beta$ 'nın ER- $\alpha$ 'ya ciddi myometrial invazyonda daha çok eksprese edildiği görülmüştür[59].

Sitokeratin(CK)19 daha çok epitelyal hücrelerde sentezlenen ara flaman protein ailesinin düşük molekül ağırlıklı bir üyesidir. CK19 çok katmanlı epitelyal hücrelerde kısıtlı eksprese olsa da, basit epitelde daha yaygın dağılmaktadır [60]. Son yıllarda bazı tümör tiplerinde CK19 ekspresyonunda değişiklik olduğu tespit edilmiş, bu nedenle histopatolojik olarak tanımlamada rutin immünohistokimyasal boyama olarak kullanılmaya başlanmıştır[61](Şekil 2.3.). Genel immünohistokimyasal çalışmalar CK19'un normal endometriumda ve endometrial kanserde de boyandığını gösterse de boyanma paterni ve boyanan tümörlerin sınıfları

ayrıt edilmemiştir[60]. Ayrıca CK19 myometrial invazyon ya da lenfovasküler alan invazyonu hakkında kullanışlı olsa da, CK19'un myometrial invazyon paternine bağlı ekspresyonu olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır[62](Şekil 2.4.).



**Şekil 2.3.** Endometrium kanserinde CK19 boyama



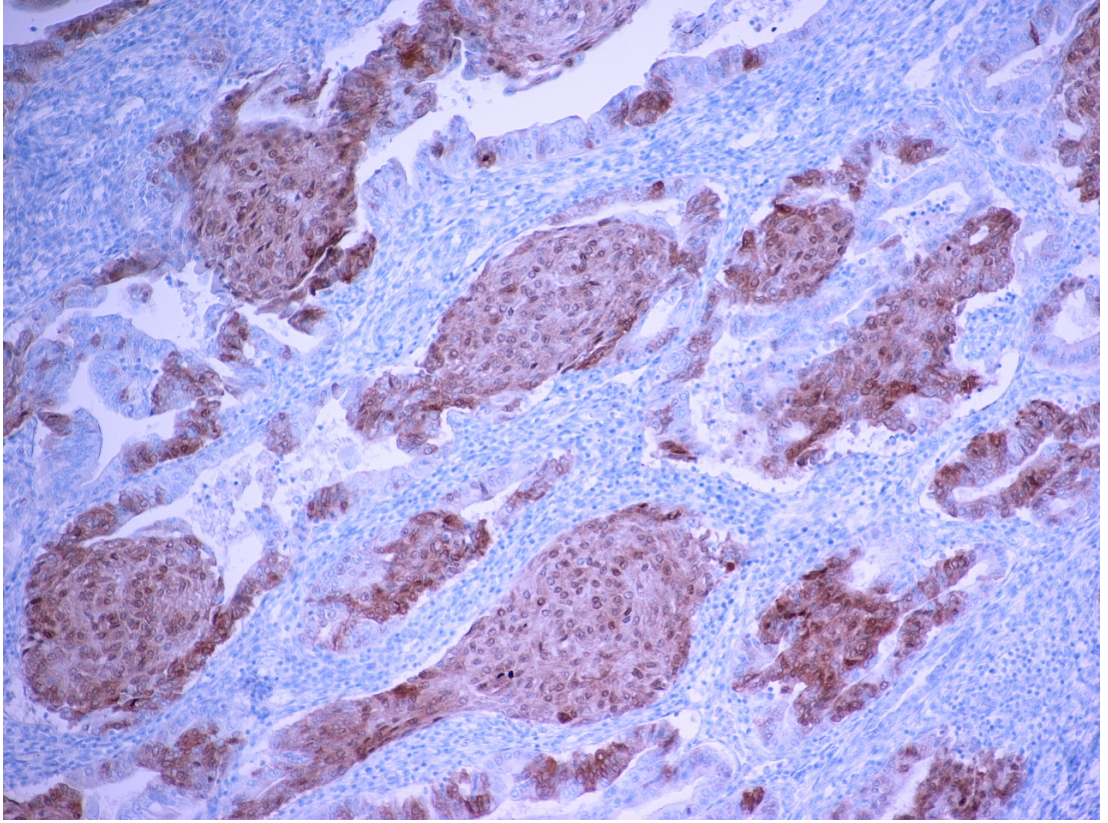
**Şekil 2.4.** MELF patternli olguda serozaya yakın alanda myometriyumda grup halinde tümör embolisi CK19 boyama.

*Paired box 8 (PAX-8)* transkripsiyon faktörü gen ailesinin bir üyesidir. Tiroid, böbrek ve Müllerien kanalların organogenezinde önemli rol oynar[63]. İlginç olarak PAX-8'in yakın zamanda seröz over kanserinin menşei hücresi olduğu öne sürülen fallop tüplerinin salgı hücrelerine sınırlı olduğu görülmüştür[64]. Ayrıca son çalışmalar, PAX-8'in karsinomların jinekolojik orjinli mi yoksa başka sistemlerden metastaz olup olmadığını tespit etmek üzere odaklanmışlardır[65-67]. PAX-8'in endometriumdaki rolü ise nadiren araştırılmıştır.

Nükleer  *$\beta$ -catenin* ( $\beta$ -CAT) endometrium kanserinde glandüler fenotipten morular fenotipe morfolojik değişim için gereklidir. Daha önce *Caudal type homeobox 2(CDX2)*'nin intestinal hücre diferansiyasyonunu arttırdığı gözlemlenmesi üzerine CDX2'nin endometrium kanser hücrelerinde transdiferansiyasyon sırasında  $\beta$ -CAT'a olan etkisi araştırılmıştır. Klinik vakalarda yapılan çalışmada CDX2

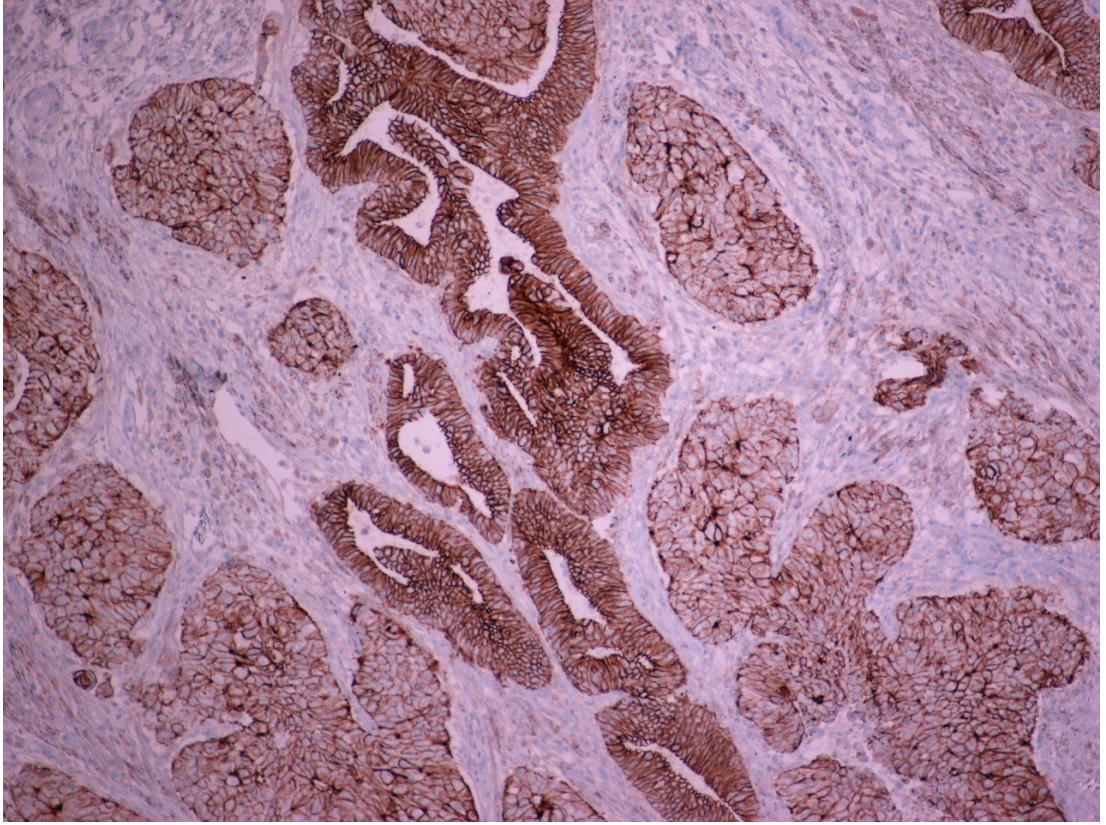


immünoreaktivitesi, mRNA sinyallerinin artmasına,  $\beta$ -CAT yoğunlaşmasına sebep olmaktadır[68](Şekil 2.5.).



**Şekil 2.5.** Endometrium kanserinde CDX2 boyama.

*Caderin*ler hücreler arası sıkı bağlanma için adezyon molekül ailelerinden biridir. *Epitelial cadherin* (E-CAD) epitel hücrelerinde eksprese olan major kaderindir[69]. E-CAD aracılı hücre adezyon sistemi, kanser hücrelerinde invazyon supresyonunda rol aldığı bilinmektedir[70]. Immünohistokimyasal çalışmalar, E-CAD ekspresyonunda azalmanın tumor diferansiasyonu ve progresyonuyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır[71-73](Şekil 2.6.).



**Şekil 2.6.** Endometrium kanserinde E-CAD boyama.

Endometriyum karsinomu birçok farklı myometrial invazyon yapabilir. Myometriyumu itici, diffüz, bantsal ya da kümesel halde infiltre edebilir. Tümör diffüz olarak myometriyumu invaze ettiğinde neoplastik bezler gevşek fibröz doku ile kronik infiltrat içeren reaktif bir stromal cevap oluştururlar. Zaman zaman iyi diferansiye karsinomda stromal cevap yapmadan myometriumun içerisine derin invaze olabilir( diffüz infiltratif ya da adenomun invazyonda malign paterni) [74]. Diffüz infiltratif paterni olan endometrium karsinomlarının klinik agresif hastalıklarla benzer prognostik göstergelere sahiptir.

Alışılmışın dışında neoplastik bezlerin dışa doğru keseleşerek ayrılıp fibromiksoidstromal reaksiyona bağlı yassı epitelle kaplanan, mikrokist görünümünde bir myometrial invazyon tanımlandı ve bu myometrial invazyon MELF(mikrocyclic-elongated-fragmented-factor) paterni olarak tanımlandı[75].

Son yıllarda klasik bilgilere ek olarak myometriyal invazyon derecesinden bağımsız olarak myometriyal invazyon paterninin de cerrahi evre, dolayısıyla prognozla ilişkisini ortaya koyan yayınlar göze çarpmaktadır.

Quick ve arkadaşlarının düşük gradeli endometroid tip endometrial karsinomda büyük seri vakanın incelenmesi sonucu infiltratif bezler şeklinde myometriyal invazyon yapan tümörlerde daha ileri evre, lenfovasküler alan invazyonu sıklığında artma ve daha yüksek rekürrens olasılığı saptanmıştır[76].

Stewart ve Pavlakis'in yaptığı çalışmalarda ise MELF paterninde myoinvazyon yapan endometroid tip endometrium karsinomlarında lenfovasküler alan ve vasküler invazyonunda artma tespit edilmiştir[77, 78].

Euscher ve arkadaşları da 302 endometrium kanserli hastayı incelemiş, ileri evre endometrium kanseri için çok değişkenli analizde myometriyal invazyon derinliği, servikal stromal invazyon, lenfovasküler invazyon ve tek hücre paterni önemli belirleyiciler olarak görülmüştür. Tek değişkenli analizde ise, alt uterin segment yerleşim, MELF patern invazyon, papiller yapılar çok değişkenli analizde anlamlı olmasa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[79].

Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 evre 1 grade 1 endometrium kanserinde lenf nodu pozitifliği olan hasta 36 kontrol hastasıyla kıyaslanmış, lenf nodu pozitif olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu ve MELF paterni anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur[80]. Yine Hertel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyi diferansiye T1 evre 80 endometrium kanserinde lenf nodu metastazı araştırılmış, MELF paterninde myometriyal invazyon yapan tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır[81].

Karsinomun adenomyozise invazyonunda myometriyal invazyonu ayırt etmek zor olabilir. Adenomyoziste karsinom varlığı, gerçek tümörün maksimum myoinvazyonundan daha derin olması nedeniyle durumu kötüleştirmektedir[82]. Ismiil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karsinomun adenomyozise invazyonu olduğunda myoinvazyon derecesini dramatik olarak arttırdığı görülmüştür[83].

Yapılan bu son çalışmalarda myometriyal invazyon paterninin derecesinden

bağımsız olarak prognoza etki edebileceği hipotezi düşünülerek yapılmış çalışmalardır.

### **2.10. Postoperatif Tedavi**

Cerrahi uygulandıktan sonra jinekolojik cerrah yukarıda tanımlanan prognostik faktörleri değerlendirip uygun cerrahi evreyi belirleyebilir ve postoperatif tedavi için plan yapabilir. Pek çok hastanın ek tedaviye ihtiyacı olmayacaktır. Ama kanıtlanmış risk faktörleri bireyselleştirilmiş tedaviler için uyarlanmalıdır.

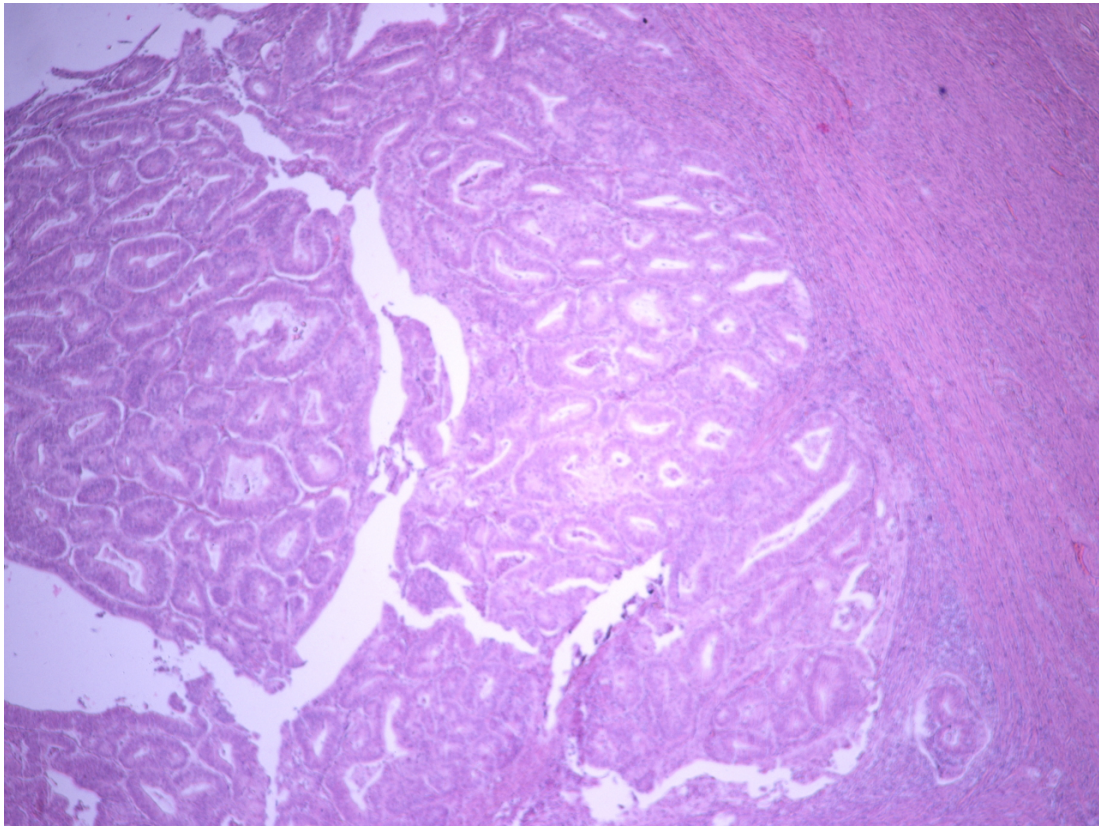
Definitif cerrahi sonrası ek tedavi gereksinimi olan hastalar için 3 ana modaliteden biri uygulanabilir. Radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormon tedavisi.

Postoperatif radyoterapinin rekürrens açısından risk taşıyan hastalarda efektif olduğunu destekleyen prospektif hiçbir çalışma olmamasına rağmen sıklıkla uygulanmaktadır. Kemoterapi ve hormonal tedavi ileri hastalık evresindeki hastalarda primer olarak yada palyatif tedavi olarak kullanılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

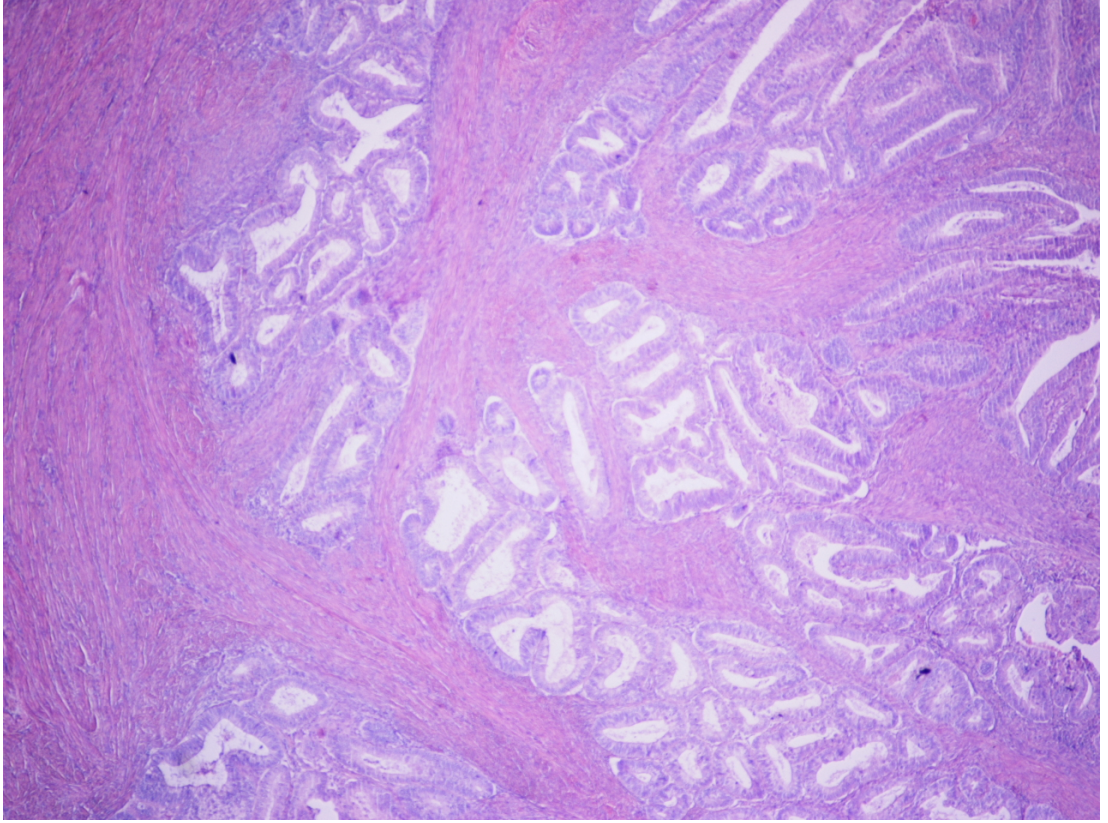
Çalışmaya Mayıs 2014 – Ekim 2015 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-oferektomi, infrakolik omentektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi, sitolojik örnekme yapılmış, postoperatif patoloji sonucunda endometriyum kanseri çıkan olgular katılmıştır. Başka bir merkezde opere olmuş ya da neo-adjuvan kemoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanan sonuçlarda myometrial invazyon paterninin düzgün sınırlı (itici), diffüz stromal inflamasyon, adenomyozis benzeri, MELF gruplarından birine dahil edilerek evre ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Düzgün sınırlı (İtici) : Neoplastik bezlerin geniş bir alanda desmoplazi olsa da olmasa da myometriumu itici tarzda ilerlemesi (Şekil 3.1.).



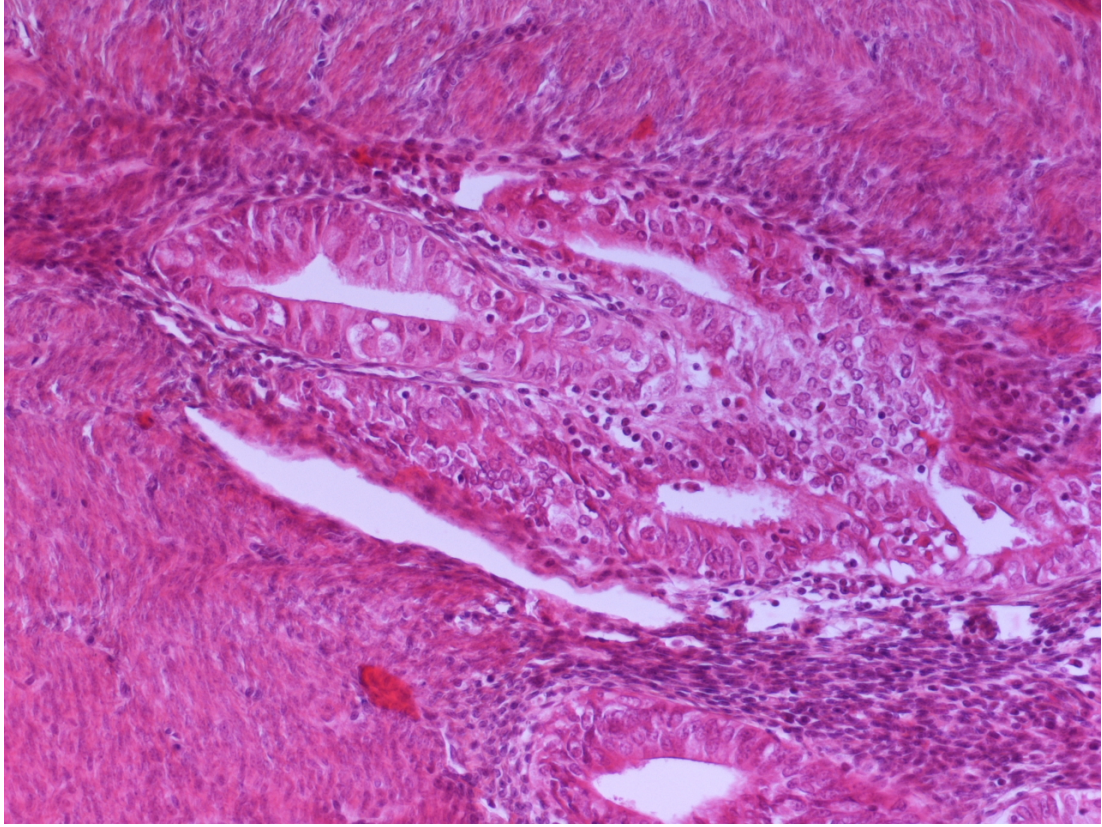
**Şekil 3.1.** Düzgün sınırlı(itici) tip myometrial invazyon.

Diffüz stromal invazyon (Bezlerin infiltrasyonu) : Tek ya da küçük hücre grupları halinde de desmoplazi olsa da olmasa da irregüler bez konturları ile infiltrasyonu (Şekil 3.2.).



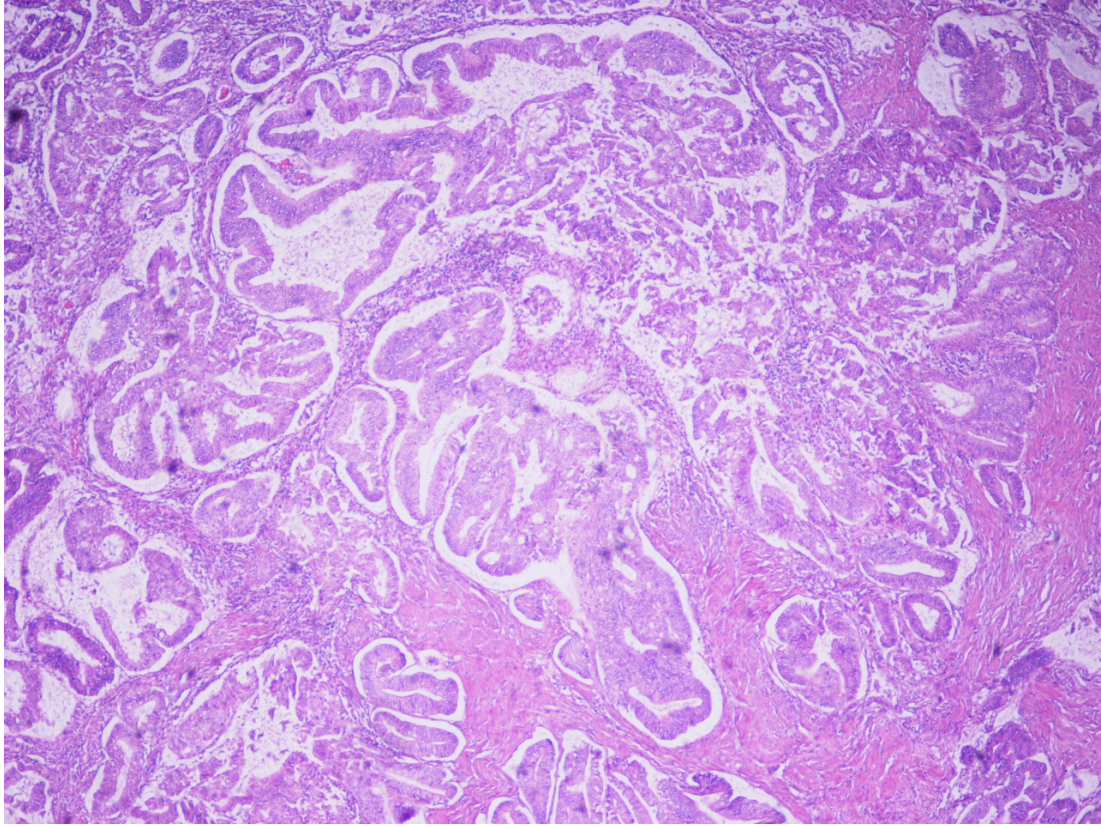
**Şekil 3.2.** Diffüz stromal invazyon.

Adenomyozis benzeri: Myometriumu infiltre eden malign hücre kümeleri irregüler adacıklar halinde gözlenmektedir. Bu alanlar, endometrial stromanın eksikliği , çevrede normal bezlerin olması ve irregüler sınırlarla adenomyozisten ayırd edilmektedir(Şekil 3.3.).



**Şekil 3.3.** Adenomyozis benzeri invazyon. Bu invazyon tipi endometrial stromanın eksikliği , çevrede normal bezlerin olması ve irregüler sınırlarla adenomyozisten ayırd edilmektedir.

MELF : Mikrokistik, uzamış , ve/veya oluklu bezlerle birlikte tek ya da küme halinde tümör hücreleri görülür. Tümör hücreleri genelde skuamöz veya eozinofilik izlenmektedir. Sıklıkla bazofilik renk ile gevşek ve miksoid stromal reaksiyon eşlik etmektedir. Ek olarak genellikle nötrofillerin bazen eritrositlerin izlendiği karışık inflamatuvar hücreler de izlenmektedir (Şekil 3.4.).



**Şekil 3.4.** MELF tipi invazyon.

Ayrıca rutin yapılan immünohistokimyasal boyaların: ER, PR, PAX8, CDX2, CK19, *Epitelial cadherin*(E-CAD),  $\beta$ -CAT, tümör protein 53(P53) da preparatları tutma oranları gruplandırılarak evreyle olan ilişkisi incelenmiştir. Cerrahi evreleme FİGO kriterlerine göre yapılmıştır.

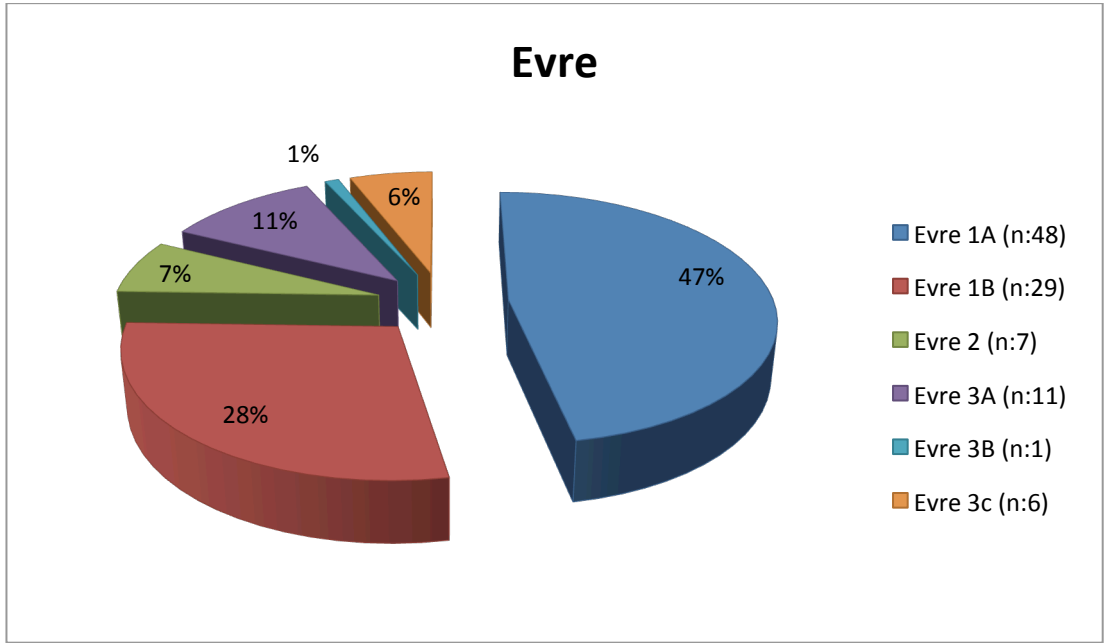
Çalışma verilerine ilişkin analizler IBM SPSS 21 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlere ait normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk normalite testi ile araştırılmıştır. Normal dağılan bağımsız grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (Anova) , grupların ikili karşılaştırılmasında ise Tamhane testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişki Pearson Ki – Kare analizi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma , kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verilmiştir.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu amaçla ESOGÜ Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığı'nın 04.03.2015 tarih ve 80558721/102 sayılı onayı alınmıştır.



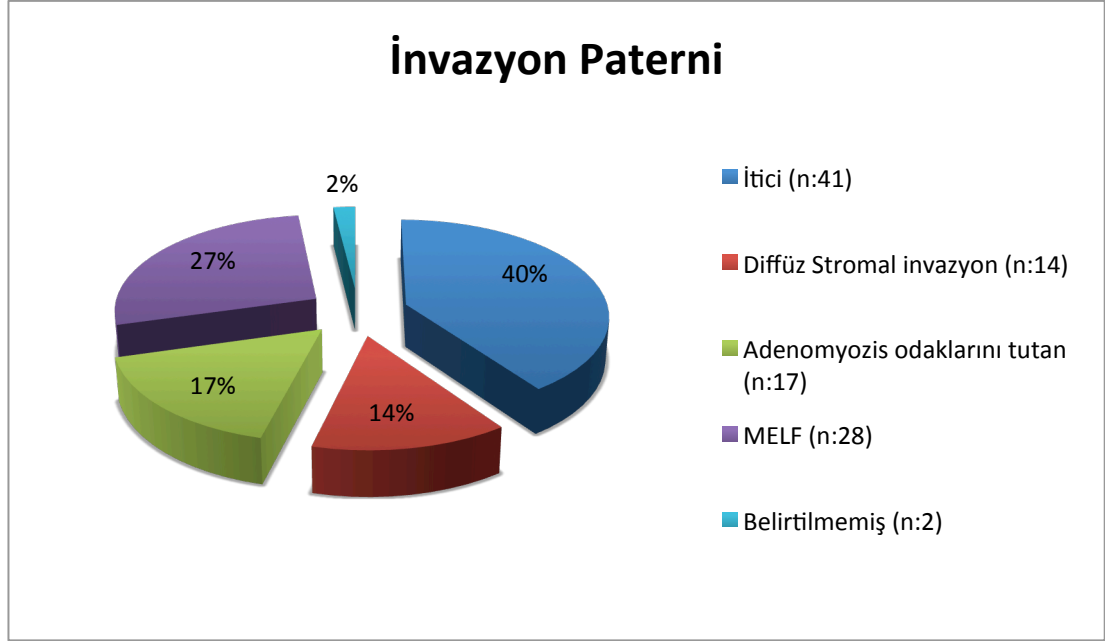
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 102 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 35 ile 75 arasında olup, ortalama yaş 57'dir. Evreler ve myometrial invazyon patern dağılımları grafiktedir. (Şekil 4.1. ve 4.2.)



**Şekil 4.1.** Hastaların evrelere göre dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.).

Hastaların evre dağılımları grafikte belirtildiği gibi olsa da istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için evre 3A, 3B ve 3C birlikte evre 3 olarak alınmıştır.



**Şekil 4.2.** Hastaların invazyon paternlerine göre dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.).

Myometrial invazyon paterni ile evre Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0,0003) (Tablo4.1.)

**Tablo 4.1.** Myometrial invazyon paterninin evre ile kıyaslanması.

Evre	İtici	Diffüz Stromal İnvazyon	Adenomyozis Odaklarını Tutan	MELF	Toplam
1A n(%)	30(%30)	5(%5)	9(%9)	3(%3)	47(%47)
1B n(%)	7(%7)	4(%4)	7(%7)	11(%11)	29(%29)
2 n(%)	3(%3)	1(%1)	0(%0)	2(%2)	6(%6)
3 n(%)	1(%1)	4(%4)	1(%1)	12(%12)	18(%18)
Toplam n(%)	41(%41)	14(%14)	17(%17)	28(%28)	100(%100)

Paternler arasında MELF paterni en çok Evre 3'te izlenirken diğer paternler en çok Evre 1A'da görülmektedir.

Myometrial invazyon paterni ile grade Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0,034) (Tablo4.2.)

**Tablo 4.2.** Myometrial invazyon paterninin grade ile kıyaslanması.

Myometrial İnvazyon Paterni	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
İtici n(%)	6(%6)	32(%32)	3(%3)	41(%41)
Diffüz Stromal İnvazyon n(%)	0(%0)	11(%11)	3(%3)	14(%14)
Adenomyozis Odaklarını Tutan n(%)	2(%2)	12(%12)	3(%3)	17(%17)
MELF n(%)	0(%0)	18(%18)	10(%10)	28(%28)
Toplam n(%)	8(%8)	73(%73)	19(%19)	100(%100)

Grade 1 en çok itici paternde görülmüştür. Grade 3 en çok MELF paterninde görülmüştür. Tüm paternlerde en çok grade 2 görülmüştür.

Myometrial invazyon paterni diferansiasyon çeşitleri ile Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (p:0,307). Hastaların 24'ünde skuamöz diferansiasyon izlenirken 6'sında müsinöz diferansiasyon izlenmiştir.

Myometrial invazyon paterni ile lenfovasküler invazyon Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000)(Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** Myometrial invazyon paterni ile lenfovasküler invazyonun kıyaslanması.

Myometrial İnvazyon Paterni	Lenfovasküler İnvazyon			Toplam
	Yok	Grup Olmayan	Hücre Grubu	
İtici n(%)	20(%20)	21(%21)	0(%0)	41(%41)
Diffüz Stromal İnvazyon n(%)	2(%2)	7(50)	5(%5)	14(%14)
Adenomyozis Odaklarını Tutan n(%)	3(%3)	13(76,5)	1(%1)	17(%17)
MELF n(%)	0(%0)	4(14,3)	24(%24)	28(%28)
Toplam n(%)	25(%25)	45(%45)	30(%30)	100(%100)

MELF paterninde tüm hastalarda lenfovasküler invazyon izlenmiş ve bunların çoğunluğu hücre grubu oluşturarak lenfovasküler invazyon yapmıştır. Diğer myometrial invazyon paternlerinde ise en çok grup olmayan lenfovasküler invazyon izlenmiştir.

İnvazyon paterni ile yaş ortalamaları tek yönlü varyans (Anova) analiziyle karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p:0,366) (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** Myometrial invazyon paterninin yaş ortalamaları ile kıyaslanması.

Patern	Sayı	Ortalama	Standart deviasyon	%95 CI		Min. yaş	Maks. yaş
İtici	41	55,6585	9,90861	52,5310	58,7861	35	75
Diffüz Stromal İnvazyon	14	57,0714	8,87923	51,9447	62,1981	41	75
Adenomyozis Odaklarını Tutan	17	59,1765	8,11815	55,0025	63,3504	39	75
MELF	28	59,2857	9,28103	55,6869	62,8845	42	75
Toplam	100	57,47	9,32625	55,6195	59,3205	35	75

Evre ile yaş ortalamaları tek yönlü varyans (Anova) analiziyle karşılaştırılmıştır. En az bir evrenin yaş ortalaması diğerlerinden anlamlı olarak farklıdır (p:0,039) (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5.** Evre ile yaş ortalamaları kıyaslanması.

Evre	Sayı	Ortalama	Standart deviasyon	%95 CI		Min. yaş	Maks. yaş
1A	48	55	9,43962	52,2590	57,7410	35	75
1B	29	61,3448	6,08438	59,0305	63,6592	51	75
2	7	59	13,5892	46,4321	71,5679	42	80
3	18	58,0556	11,0904	52,5404	63,5707	39	75
Toplam	102	57,6176	9,52957	55,7459	59,4894	35	80

Yaş ortalaması açısından evreler arasında Tamhane karşılaştırma testi yapıldığında evre 1A ve evre 1B arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0,004) . Evre 1A'nın yaş ortalaması 55, evre 1B'nin yaş ortalaması 61'dir.

Evre ile grade Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,014) (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Evre ile gradein kıyaslanması.

Evre		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
1A	n(%)	9(%8,82)	35(%34,31)	4(%3,92)	48(%47,05)
1B	n(%)	0(%0)	23(%22,54)	6(%5,88)	29(%28,43)
2	n(%)	0(%0)	4(%3,92)	3(%2,94)	7(%6,86)
3	n(%)	0(%0)	11(%10,78)	7(%6,86)	18(%17,64)
Toplam	n(%)	9(%8,82)	73(%71,56)	20(19,6)	102(%100)

Grade 1 olan olguların hepsi evre 1A olarak bulunmuştur. Tüm evrelerde en sık grade 2 görülmüştür.

Östrojenle boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin östrojenle boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Myometrial invazyon paternleri ile östrojen boyanmasının kıyaslanması.

Patern	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p: 0,743
İtici	1(%1,05)	0(%0)	4(%4,21)	34(%35,78)	39(%41,05)	
Diffüz Stromal İnvazyon	0(%0)	1(%1,05)	3(%3,15)	9(%9,47)	13(%13,68)	
Adenomyozis Odaklarını Tutan	0(%0)	1(%1,05)	1(%1,05)	13(%13,68)	15(%15,78)	
MELF	0(%0)	1(%1,05)	4(%4,21)	23(%24,21)	28(%29,47)	
Toplam	1(%1,05)	3(%3,15)	12(%12,63)	79(%83,15)	95(%100)	

Progesteron boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin progesteronla boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Myometrial invazyon paternleri ile progesteron boyanmasının kıyaslanması.

Patern	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p: 0,491
İtici	2(%2,1)	1(%1,05)	7(%7,36)	29(%30,52)	39(%41,05)	
Diffüz Stromal İnvazyon	0(%0)	2(%2,1)	1(%1,05)	10(%10,52)	13(%13,68)	
Adenomyozis Odaklarını Tutan	1(%1,05)	0(%0)	5(%5,26)	9(%9,47)	15(%15,78)	
MELF	1(%1,05)	2(%2,1)	8(%8,42)	17(%17,89)	28(%29,47)	
Toplam	4(%4,21)	5(%5,26)	21(%22,1)	65(%68,42)	95(%100)	

PAX-8 ile boyanma boyanma yok, fokal minimal boyanma, fokal orta düzeyde boyanma, diffüz orta düzeyde boyanma, diffüz şiddetli boyanma olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin PAX-8 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** Myometrial invazyon paternleri ile PAX-8 boyanmasının kıyaslanması.

Patern	Boyama yok	Fokal minimal	Fokal orta	Diffüz orta	Diffüz şiddetli	Toplam	p: 0,394
İtici	1(%1,12)	1(%1,12)	13(%14,6)	19(%21,34)	4(%4,49)	38(%42,69)	
Diffüz Stromal İnvazyon	0(%0)	2(%2,24)	7(%7,86)	16(%17,9)	1(%1,12)	26(%29,21)	
Adenomyozis Odaklarını Tutan	0(%0)	0(%0)	3(%3,37)	3(%3,37)	1(%1,12)	7(%7,86)	
MELF	1(%1,12)	0(%0)	7(%7,86)	8(%8,98)	2(%2,24)	18(%20,22)	
Toplam	2(%2,24)	3(%3,37)	30(%33,7)	46(%51,68)	8(%8,98)	89(%100)	

CDX2 ile boyanma boyanma yok, fokal boyanma, diffüz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin CDX2 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.10.).

**Tablo 4.10.** Myometrial invazyon paternleri ile CDX2 boyanmasının kıyaslanması.

Patern	Boyama yok	Fokal boyama	Diffüz boyama	Toplam	P:0,215
İtici	20(%20,91)	17(%18,68)	1(%1,09)	38(%41,75)	
Diffüz Stromal İnvazyon	11(%12,08)	3(%3,29)	0(%0)	14(%15,38)	
Adenomyozis Odaklarını Tutan	5(%5,49)	9(%9,89)	0(%0)	14(%15,38)	
MELF	15(%16,48)	10(%10,98)	0(%0)	25(%27,47)	
Toplam	51(%56,04)	39(%42,85)	1(%1,09)	91(%100)	

CK19 boyanma oranları %0, %1-20, %21-50, %51-80, %81-100 olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin CK19 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.11.).



**Tablo 4.11.** Myometrial invazyon paternleri ile CK19 boyanmasının kıyaslanması.

Patern	Boyama yok	%1-20	%21-50	%51-80	%81-100	Toplam	p: 0,499
İtici	0(%0)	1(%1,08)	15(%16,3)	11(%11,95)	10(%10,86)	37(%40,21)	
Diffüz Stromal İnvazyon	1(%1,08)	0(%0)	7(%7,6)	5(%5,43)	1(%1,08)	14(%15,21)	
Adeno-myozis Odaklarını Tutan	0(%0)	0(%0)	4(%4,34)	3(%3,26)	6(%6,52)	13(%14,13)	
MELF	0(%0)	1(%1,08)	10(%10,86)	8(%8,69)	9(%9,78)	28(%30,43)	
Toplam	1(%1,08)	2(%2,17)	36(%39,13)	27(%27,34)	26(%28,26)	92(%100)	

E-CAD ile boyanma heterojen boyanma, diffüz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin E-CAD boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.12.).

**Tablo 4.12.** Myometrial invazyon paternleri ile E-CAD boyanmasının kıyaslanması.

Patern	Heterojen boyanma	Diffüz boyanma	Toplam	p:0,557
İtici	7(%7,69)	28(%30,76)	35(%38,46)	
Diffüz Stromal İnvazyon	5(%5,49)	8(%8,79)	13(14,28)	
Adeno-myozis Odaklarını Tutan	5(%5,49)	10(%10,98)	15(%16,48)	
MELF	9(%9,89)	19(%20,87)	28(%30,76)	
Toplam	26(%28,57)	65(%71,42)	91(%100)	

$\beta$ -CAT ile boyanma boyanma yok, membranöz boyanma, sitoplazmik ve membranöz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin  $\beta$ -CAT boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.13.).

**Tablo 4.13.** Myometrial invazyon paternleri ile  $\beta$ -CAT boyanmasının kıyaslanması.

Patern	Boyanma yok	Membranöz boyanma	Sitoplazmik ve membranöz boyanma	Toplam	p: 0,131
İtici	1(%2,12)	11(%23,4)	5(%10,63)	17(%36,17)	
Diffüz Stromal İnvazyon	0(%0)	3(%6,38)	0(%0)	3(%6,38)	
Adeno-myozis Odaklarını Tutan	0(%0)	8(%17,02)	1(%2,12)	9(%19,14)	
MELF	0(%0)	18(%38,29)	0(%0)	18(%38,29)	
Toplam	1(%2,12)	40(%85,1)	6(%12,76)	47(%100)	

P53 boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Myometrial invazyon paternlerinin P53 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.14.).

**Tablo 4.14.** Myometrial invazyon paternleri ile P53 boyanmasının kıyaslanması.

Patern	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p: 0,076
İtici n(%)	19(%20)	14(%14,73)	4(%4,21)	1(%1,05)	39(%41,05)	
Diffüz Stromal İnvazyon n(%)	7(%7,36)	5(%5,26)	2(%2,1)	0(%0)	14(%14,73)	
Adenomyozis Odaklarını Tutan n(%)	4(%4,21)	6(%6,31)	1(%1,05)	3(%3,15)	14(%14,73)	
MELF n(%)	4(%4,21)	18(%18,94)	4(%4,21)	2(%2,1)	28(%29,47)	
Toplam n(%)	34(%35,78)	43(%45,26)	11(%11,57)	7(%7,36)	95(%100)	

Östrojenle boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Evre ile östrojen boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.15.).

**Tablo 4.15.** Evre ile östrojen boyanmasının kıyaslanması.

Evre	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p: 0,327
IA	1(%1,03)	2(%2,06)	5(%5,15)	36(%37,11)	44(%45,36)	
IB	0(%0)	1(%1,03)	2(%2,06)	25(%25,77)	28(%28,86)	
II	1(%1,03)	0(%0)	1(%1,03)	5(%5,15)	7(%7,2)	
III	0(%0)	0(%0)	5(%5,15)	13(%13,4)	18(%18,55)	
Toplam	2(%2,06)	3(%3,09)	13(%13,4)	79(%81,44)	97(%100)	

Progesteron boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Evre ile progesteron boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.16.).

**Tablo 4.16.** Evre ile progesteron boyanmasının kıyaslanması.

Evre	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p:
IA	1(%1,03)	2(%2,06)	11(%11,34)	30(%30,92)	44(%45,36)	0,118
IB	2(%2,06)	1(%1,03)	5(%5,15)	20(%20,61)	28(%28,86)	
II	1(%1,03)	0(%0)	1(%1,03)	5(%5,15)	7(%7,2)	
III	1(%1,03)	2(%2,06)	5(%5,15)	10(%10,3)	18(%18,55)	
Toplam	5(%5,15)	5(%5,15)	22(%22,68)	65(%67,01)	97(%100)	

PAX-8 ile boyanma boyanma yok, fokal minimal boyanma, fokal orta düzeyde boyanma, diffüz orta düzeyde boyanma, diffüz şiddetli boyanma olarak gruplandırılmıştır. Evre ile PAX-8 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.17.).

**Tablo 4.17.** Evre ile PAX-8 boyanmasının kıyaslanması.

Evre	Boyama yok	Fokal minimal	Fokal orta	Diffüz orta	Diffüz şiddetli	Toplam	p:
IA	1(%1,12)	1(%1,12)	13(%14,6)	19(%21,34)	4(%4,49)	38(%42,69)	0,394
IB	0(%0)	2(%2,24)	7(%7,86)	16(%17,9)	1(%1,12)	26(%29,21)	
II	0(%0)	0(%0)	3(%3,37)	3(%3,37)	1(%1,12)	7(%7,86)	
III	1(%1,12)	0(%0)	7(%7,86)	8(%8,98)	2(%2,24)	18(%20,22)	
Toplam	2(%2,24)	3(%3,37)	30(%33,7)	46(%51,68)	8(%8,98)	89(%100)	

CDX2 ile boyanma boyanma yok, fokal boyanma, diffüz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Evre ile CDX2 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.18.).

**Tablo 4.18.** Evre ile CDX2 boyanmasının kıyaslanması.

Evre	Boyama yok	Fokal boyama	Diffüz boyama	Toplam	P:0,215
IA	23(24,73)	21(%22,58)	0(%0)	44(%47,31)	
IB	14(%15,05)	12(%12,9)	0(%0)	26(%27,95)	
II	5(%5,37)	2(%2,15)	0(%0)	7(%7,52)	
III	11(%11,82)	4(%4,3)	1(%1,07)	16(%17,2)	
Toplam	53(%56,98)	39(%41,93)	1(%1,07)	93(%100)	

CK19 boyanma oranları %0, %1-20, %21-50, %51-80, %81-100 olarak gruplandırılmıştır. Evre ile CK19 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.19.).

**Tablo 4.19.** Evre ile CK19 boyanmasının kıyaslanması.

Evre	Boyama yok	%1-20	%21-50	%51-80	%81-100	Toplam	p: 0,879
IA	1(%1,07)	1(%1,07)	17(%18,27)	10(%10,75)	12(%12,9)	41(%44,08)	
IB	0(%0)	1(%1,07)	12(%12,9)	9(%9,67)	5(%5,37)	27(%29,03)	
II	0(%0)	0(%0)	4(%4,3)	1(%1,07)	2(%2,15)	7(%7,52)	
III	0(%0)	0(%0)	4(%4,3)	7(%7,52)	7(%7,52)	18(%19,35)	
Toplam	1(%1,07)	2(%2,15)	37(%39,78)	27(%29,03)	26(%27,95)	93(%100)	

E-CAD ile boyanma heterojen boyanma, diffüz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Evre ile E-CAD boyanma Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.20.).

**Tablo 4.20.** Evre ile E-CAD boyanmasının kıyaslanması.

Evre	Heterojen boyanma	Diffüz boyanma	Toplam	p:0,112
IA	6(%6,52)	35(%38,04)	41(%44,56)	
IB	11(%11,95)	15(%16,3)	26(%28,26)	
II	2(%2,17)	5(%5,43)	7(%7,6)	
III	7(%7,6)	11(%11,95)	18(%19,56)	
Toplam	26(%28,26)	66(%71,73)	92(%100)	

$\beta$ -CAT ile boyanma boyanma yok, membranöz boyanma, sitoplazmik ve membranöz boyanma olarak gruplandırılmıştır. Evre ile  $\beta$ -CAT boyanma Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.21.).

**Tablo 4.21.** Evre ile  $\beta$ -CAT boyanmasının kıyaslanması.

Evre	Boyanma yok	Membranöz boyanma	Sitoplazmik ve membranöz boyanma	Toplam	p: 0,593
IA	1(%2,12)	12(%25,53)	3(%6,38)	16(%34,04)	
IB	0(%0)	18(%38,29)	1(%2,12)	19(%40,42)	
II	0(%0)	3(%6,38)	0(%0)	3(%6,38)	
III	0(%0)	7(%14,89)	2(%4,25)	9(%19,14)	
Toplam	1(%2,12)	40(%85,1)	6(%12,76)	47(%100)	

P53 boyanma oranları %0, %1-10, %11-50, %51-100 olarak gruplandırılmıştır. Evre ile P53 boyanması Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç bulunmuştur(Tablo 4.22.).

Boyanma yüzdeleri kıyaslandığında evre 1A'da daha çok boyanma olmaması gözlenirken, %1-10 boyanma daha çok evre 1B'de görülmektedir.

**Tablo 4.22.** Evre ile P53 boyası tutma oranları kıyaslanması.

Evre	%0	%1-10	%11-50	%51-100	Toplam	p: 0,013
IA	22(%22,91)	16(%16,66)	4(%4,16)	1(%1,04)	43(%44,79)	
IB	7(%7,29)	13(%13,54)	5(%5,2)	3(%3,12)	28(%29,16)	
II	2(%2,08)	3(%3,12)	0(%0)	2(%2,08)	7(%7,29)	
III	3(%3,12)	11(%11,45)	2(%2,08)	2(%2,08)	18(%18,75)	
Toplam	34(%35,41)	43(%44,79)	11(%11,45)	8(%8,33)	96(%100)	

## 5. TARTIŞMA

Endometrium kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerinde, %75'i postmenopozal, %25'i premenopozal dönemde görülür [7]. Genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş 60'dır [8]. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 57,6 olup genel ortalamadan düşüktür.

Yapılan çalışmalarda endometrium kanseri saptanan hastaların başvuruda yaklaşık %75'inin evre 1 olduğu görülmüştür[9]. Çalışmamızdaki hastaların %65'i evre 1 olarak bulunmuştur.

Tam bir cerrahi evreleme için yapılacak işlem minimum şekliyle; yeterli vertikal insizyon, intraperitoneal yıkama sıvısının incelenmesi, abdominal ve pelvik eksplorasyon, gerekli görülen yerlerden biyopsiler, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodlarının (pelvik, paraaortik) çıkartılıp histopatolojik değerlendirilmesini içermelidir. Endometrium kanserinde selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi açısından anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir [52]. Çalışmamızda hastalara evreleme cerrahisi yapılmış olup evreleme postoperatif patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.

Myometrial invazyon paterni üzerine sınırlı çalışma mevcuttur. Murray ve arkadaşları 115 myoinvazyon izlenen endometrial kanser olgusun MELF paterninde olup olmadığını ve sonuçlarını araştırmıştır [84]. Sıklıkla MELF paterni ile ilişkili yanısıra lenfovasküler invazyon içeren fibromiksoid reaksiyon olan vakalarda ölüm, rekürrens daha çok izlenmiştir.

Stewart ve arkadaşlarının incelediği 170 hastadaan 133'ü endometrial kanser olarak gelmiş bunlarda 27 tanesi MELF pozitif olarak gelmiştir. MELF pozitif hastalarda sıklıkla fokal müsinöz diferansiasyon ve lenfovasküler alan invazyonu izlenmiştir[77]. Pavlakis ve arkadaşlarının 351 hastada yaptığı çalışmada MELF pozitif hastaların %53.84'ünde lenf nodu pozitifliği izlenirken, MELF negatif



olanların %6,97'sinde lenf nodu pozitif görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[78].

Quick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 324 hasta incelenmiş 98 hastada myometrial invazyon saptanmıştır. Bunlar myometrial invazyon paternlerine göre bezlerin infiltrasyonu, itici, MELF, adenoma malignum, adenomyozis benzeri şekilde ayrılmıştır. Bezlerin infiltrasyonu ile myometrial invazyon yapan tümörlerde yüksek evre, lenfovasküler invazyon ve rekürrens istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır [76]. 2013'te yaptıkları bir derlemede ise myometrial invazyon paterninin myometrial invazyon derinliğini ölçmek için önemli olduğunu ayrıca bazı paternlerde prognostik faktörlerin olabileceğini öne sürmüşlerdir. MELF paterninde lenfovasküler invazyonun daha sık görüldüğünü raporlamışlardır[85]. Bu çalışma ve derlemeyi Hertel ve arkadaşlarının çalışması da desteklemektedir. İyi diferansiye T1 evre 80 endometrium kanserinde lenf nodu metastazı araştırılmış, MELF paterninde myometrial invazyon yapan tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır[81].

İsmiil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karsinomun adenomyozise invazyonu olduğunda myoinvazyon derecesini dramatik olarak arttırdığı görülmüştür[83]. Endometrial kanserin adenomyozise invazyonu ile adenomyozis benzeri invazyon birbirine karıştırılmamalıdır. Bunun ayrımı için Nascimento ve arkadaşları *Cluster differentiation*(CD) 10'un ayırmada rolü olup olmadığına dair bir araştırma yapmışlardır ancak sonuçlar net olmamıştır[86]. Ayrıca nadir de olsa endometrial intraepitelyal seröz karsinomun adenomyozis zemininden geliştiğine dair 2 çalışma da bulunmaktadır[87, 88].

Nofech-Moses ve arkadaşlarının yaptığı 513 hastalık bir çalışmada lenfovasküler invazyonun erken evre endometrial kanserde uzak rekürrens için önemli bir prediktör değer olduğunu göstermişlerdir [89]. Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 628 sistematik lenfadenektomi olan hastanın 196'sında lenfovasküler invazyon, bunların 66'sında nodal metastaz saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [90]. Lenfovasküler invazyonun hücre grupları halinde olması da Hachisuga ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilmiştir [91]. 303 hasta incelenmiş, lenfovasküler invazyonun grupları arasında hem lenf

nodu hem de uzak metastazda prognostik değişken olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda %30'u hücre grupları halinde olmak üzere %75'inde lenfovasküler alan invazyonu izlenmiştir.

Stewart ve Little'in çalışmasında Endometrium kanseri 21 hastanın patoloji preparatı immünofenotipik açıdan incelenmiş, CK AE1/AE3, CK 7, vimentin, ER, PR, E-CAD ile boyanmıştır. Konvansiyonel tümör bezleri genellikle membranöz E-CAD immünoaktivitesi, periferde vimentinin şiddetli boyanması ve hormon reseptör aktivitesi göstermiştir. MELF tipi myometrial invazyonda ise kuvvetli CK7 ekspresyonu ile karakterize izlenmiştir. Hormon reseptörleri genellikle negatif izlenmiş ve E-CAD ekspresyonu azalmış izlenmiştir[92]. *Marker of proliferation Kİ-67* (MKİ-67) ve CK7 üzerine yaptığı çalışmada MKİ-67'nin MELF paterninde boyanmasının az olduğunu, genel olarak MKİ-67 ile CK7 boyanmasının ters ilişkili olduğunu öne sürmüştür[93]. Başka bir çalışmada CK19'un Endometrium kanserinde boyanmasını incelemiş proliferatif endometriumda bazal ve apikal boyanma izlenmekte olduğunu, konvansiyonel tipte büyük tümör bezlerinde kuvvetli çevresinde zayıf boyanma olduğunu, MELF paterninde ise kuvvetli boyandığını söylemiştir. Ayrıca 2 vakada intravasküler tümörü H&E boyası ayıramasa da CK19'la boyanarak tespit ettikleri belirtilmiştir. CK19'un myometrial ve lenfovasküler invazyonda kullanışlı olabileceğini savunmuşlardır[62]. Çalışmamızda CK19'la boyanma ile evre arasında ilişki saptanmamıştır.

Orejuella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ER, PR, ve Siklooksijenaz-2(COX-2) immünohistokimyasal boyalarının normal endometrium, endometrial hiperplazi ve endometrial kanserde boyanma oranı karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da COX-2'nin hiperplazi ve kanserde daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Endometrial kanserlerde boyanan vakalarda evre ve grade açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. ER ve PR ise normal ve hiperplazik endometriumda daha çok boyanma izlenirken endometrial kanserde boyanma sıklığı daha az görülmüştür [94].

PAX-8 üzerine Fauceglia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 228 hasta PAX-8 boyanmasına göre kıyaslanmış, PAX-8 ekspresyonu yüksek gradelilerde, lenfovasküler alan invazyonu pozitiflerde ve tip 2 tümörlerde anlamlı olarak daha sık

gözlenmiş. Aynı zamanda PAX-8 boyanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranının anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür[95]. Yemelyanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uterin adenokarsinom tipleri, hiperplaziler ve normal endometriumdaki PAX-8 ekspresyonu kıyaslanmış, adenokarsinomlarda PAX-8 ekspresyonunun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Subtiplere bakıldığında ise seröz karsinomlarda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Endoservikal adenokarsinomlarda da PAX-8 ekspresyonu normal dokuya göre yüksek bulunmuştur ancak endometrial adenokarsinomlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha az bulunmuştur[96]. Çalışmamızda PAX-8 ile myometrial invazyon paterni ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

E-CAD ekspresyonu 21 normal, 17 hiperplazik endometrium ve 104 endometrial kanserde incelenmiş, endometrial karsinomda E-CAD'in promotor gen bölgesinin metilasyonunun tümörün invaziv kapasitesinin oluşumu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir[97]. Endometroid, papiller seröz ve clear cell endometrium kanserleri kıyaslandığında 63 hastanın yer aldığı bir çalışmada papiller seröz ve clear cell endometrium kanserinde E-CAD'i anlamlı olarak daha az eksprese ettiği görülmüş ve bu tip kanserlerin agresif davranışına bağlı olduğu düşünülmüştür[98]. Çalışmamızda E-CAD ile myometrial invazyon paterni ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Matriks metaloproteinazların bazal mebrandaki etkileri nedeniyle endometrium kanserinde etkileri araştırılmıştır. Graesslin ve arkadaşları 20 normal endometrium, 39 hiperplastik endometrium, 38 endometrium kanserinde matriks metaloproteinaz (MMP)-2, -7, -9 ve Doku metaloproteinaz inhibitörü (TIMP)-1, -2'in etkisini araştırmıştır. MMP-2'nin güçlü ve TIMP-2'nin zayıf ekspresyonu endometrium kanserinde lokal ve uzak metastaz için en önemli markerlardan biri olduğu bulunmuştur[99].

Sadlecki ve arkadaşları hipoksi uyarılabilir faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), karbonik anhidraz-9 ve *Glukoz transporter-1*(GLUT-1)'in endometrium kanserinde rolü araştırılmış, 92 çalışma hastasında HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun Endometrium kanserinde histolojik subtipiyle ilişkili olduğu ve yüksek HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun rekürrensle

ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Karbonik anhidraz-9 ve GLUT-1'in istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır[100].

Aktin bağlayan bir protein olan fasin proteini hem normal hem de neoplastik hücrelerde migratuar kapasiteyi arttırmaktadır. Kliniğimizde 28 proliferatif ve hiperplazik, 48 EC vakasıyla yapılan çalışma[101] , aktin bağlayan fascin proteinin büyüyen ve varlığını sürdüren EC'lerde dinamik bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Ayrıca neoplazinin gelişmesinde stromal fasin ekspresyonunun azaldığı ancak epitelial fascin ekspresyonunun up-regüle olduğu görülmüştür. Bunu 2012'de yapılan bir başka çalışma[102] da desteklemektedir. 28 endometrium kanserinin incelendiği bir çalışmada ise CK-7 ile fasin kıyaslanmıştır. Klasik glanduler komponentte fokal fasin reaktivitesi gözlenirken MELF paterninde kuvvetli fasin immünoaktivitesi gözlenmiş, artmış lokalize fasin ekspresyonunun MELF paterninde gözlenmesi aktif tümör invazyonunu düşündürmektedir[103].

Dobrzycka ve arkadaşları 98 endometrium kanseri olgusunda P53 ve *B cell lymphoma-2*(BCL-2) immünokimyasal ekspresyonunun evre ve survi ile ilişkisini araştırmış, tip 1 ve 2 tümör grubunda P53 ekspresyonu arasında fark saptamıştır. Ayrıca P53 ekspresyonu ile survi açısından hem tip 1 hem de tip 2 tümörde korelasyon saptamıştır. BCL-2 ekspresyonu erken evrede daha sık görülmüştür[104]. Çalışmamızda P53 ekspresyonu boyanma yüzdeleri kıyaslandığında evre 1A'da daha çok boyanma olmaması gözlenirken, %1-10 boyanma daha çok evre 1B'de görülmektedir.

Çalışmamızda 8 immünohistokimyasal boya tutma oranları myometrial invazyon paternleriyle ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, endometrium kanserinde myometrial invazyon patern çeşitlerinin evreyi etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Myometrial invazyon paterninin düzgün sınırlı (itici), diffüz stromal inflamasyon, adenomyozis benzeri, MELF gruplarından birine dahil edilerek evre ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada myometrial invazyon paternleri arasında MELF paterni en çok Evre 3'te izlenirken diğer paternler en çok Evre 1A'da görülmektedir. Grade ile myometrial invazyon paterni incelendiğinde Grade 1 en çok itici paternde görülmüştür. Grade 3 en çok MELF paterninde görülmüştür. Tüm paternlerde en çok grade 2 görülmüştür. MELF paterninde tüm hastalarda lenfovasküler invazyon izlenmiş ve bunların çoğunluğu hücre grubu oluşturarak lenfovasküler invazyon yapmıştır. Diğer myometrial invazyon paternlerinde ise en çok grup olmayan lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Yaş ortalaması ile evre kıyaslandığında evre 1A ve 1B arasında anlamlı fark bulunmuştur. Evre 1A'nın yaş ortalaması 55, evre 1B'nin yaş ortalaması 61'dir. Evre ile grade kıyaslandığında grade 1 olan olguların hepsi evre 1A olarak bulunmuştur. Tüm evrelerde en sık grade 2 görülmüştür. İnvazyon paternlerinin immünohistokimyasal boya tutma oranları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Evre ile immünohistokimyasal boya tutma oranları karşılaştırılmış sadece P53 ile evre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, evre 1A'da daha çok boyanma olmaması gözlenirken, %1-10 boyanma daha çok evre 1B'de görülmektedir.

Sonuç olarak endometrium kanserinde myometrial invazyon paterninin evreyi etkileyebildiğine dair bulgular mevcuttur. Bu bulguların tek başına patern ile mi yoksa multifaktöriyel etkileme olup olmadığı daha büyük hasta grupları ile incelenerek araştırılmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Parker, S.L., et al., *Cancer statistics, 1996*. CA: A cancer journal for clinicians, 1996. 46(1): p. 5-27.
2. Silverberg, E., C.C. Boring, and T.S. Squires, *Cancer statistics, 1990*. CA: a cancer journal for clinicians, 1990. 40(1): p. 9-26.
3. Gusberg, S., *Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium*. Female genital cancer. New York: Churchill, 1988. 337.
4. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 2012. 62(1): p. 10-29.
5. GALLUP, D.G. and R.J. STOCK, *Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger*. Obstetrics & Gynecology, 1984. 64(3): p. 417-420.
6. Whitaker, G., R. Lee, and W. Benson, *Carcinoma of the endometrium in young women*. Military medicine, 1986. 151(1): p. 25.
7. Candiani, G., C. Mangioni, and M. Marzi, *Surgery in endometrial cancer: Age, route, and operability rate in 854 stage I and II fresh consecutive cases: 1955–1976*. Gynecologic oncology, 1978. 6(4): p. 363-372.
8. Desforges, J.F., B.D. Cowan, and J.C. Morrison, *Management of abnormal genital bleeding in girls and women*. New England Journal of Medicine, 1991. 324(24): p. 1710-1715.
9. Boronow, R., et al., *Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study*. Obstetrics & Gynecology, 1984. 63(6): p. 825-832.
10. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 1983. 15(1): p. 10-17.
11. Gordon, J., et al., *Estrogen and endometrial carcinoma: An independent pathology review supporting original risk estimate*. New England journal of medicine, 1977. 297(11): p. 570-571.
12. Mahboubi, E., N. Eyler, and E. Wynder, *Epidemiology of Cancer of the Endometrium*. Clinical obstetrics and gynecology, 1982. 25(1): p. 5-17.

13. Lawrence, C., et al., *Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer*. *Cancer*, 1987. 59(9): p. 1665-1669.
14. Fader, A.N., et al., *Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship*. *Gynecologic oncology*, 2009. 114(1): p. 121-127.
15. Gusberg, S., *Current concepts in cancer: The changing nature of endometrial cancer*. *The New England journal of medicine*, 1980. 302(13): p. 729.
16. Haenszel, W. and M. Kurihara, *Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1968. 40(1): p. 43-68.
17. Ziel, H.K. and W.D. Finkle, *Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens*. *New England journal of medicine*, 1975. 293(23): p. 1167-1170.
18. Elwood, J.M., et al., *Epidemiology of endometrial cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1977. 59(4): p. 1055-1060.
19. McDONALD, T.W., G.D. MALKASIAN, and T.A. GAFFEY, *Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumor and polycystic ovarian disease*. *Obstetrics & Gynecology*, 1977. 49(6): p. 654-658.
20. Gusberg, S. and P. Kardon, *Proliferative endometrial response to theca-granulosa cell tumors*. *Am J Obstet Gynecol*, 1971. 111(5): p. 633-643.
21. Levi, F., et al., *Dietary factors and the risk of endometrial cancer*. *Cancer*, 1993. 71(11): p. 3575-3581.
22. Schmeler, K.M., et al., *Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(3): p. 261-269.
23. Loerbroks, A., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study*. *Cancer causes & control*, 2007. 18(5): p. 551-560.
24. Antunes, C.M., et al., *Endometrial cancer and estrogen use: Report of a large case-control study*. *New England Journal of Medicine*, 1979. 300(1): p. 9-13.

25. Kaufman, D.W., et al., *Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users*. New England journal of medicine, 1980. 303(18): p. 1045-7.
26. Benraad, T.J., et al., *Do estrogen and progesterone receptors (E2R and PR) in metastasizing endometrial cancers predict the response to gestagen therapy?* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1980. 59(2): p. 155-159.
27. Novak, E. and E. Yui, *Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus*. Am J Obstet Gynecol, 1936. 32: p. 674-698.
28. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1986. 41(1): p. 58-61.
29. Kurman, R.J. and H.J. Norris, *Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma*. Cancer, 1982. 49(12): p. 2547-2559.
30. Norris, H., M. Connor, and R. Kurman, *Preinvasive lesions of the endometrium*. Clinics in obstetrics and gynaecology, 1986. 13(4): p. 725-738.
31. Koss, L.G., et al., *Endometrial carcinoma and its precursors: detection and screening*. Clinical obstetrics and gynecology, 1982. 25(1): p. 49-61.
32. Pacheco, J.C. and R.D. Kempers, *Etiology of postmenopausal bleeding*. Obstetrics & Gynecology, 1968. 32(1): p. 40-46.
33. Zucker, P.K., E.J. Kasdon, and M.L. Feldstein, *The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women*. Cancer, 1985. 56(9): p. 2256-2263.
34. Gimpelson, R.J. and H.O. Rappold, *A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage: a review of 276 cases*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1988. 158(3): p. 489-492.
35. Stelmachów, J., *The role of hysteroscopy in gynecologic oncology*. Gynecologic oncology, 1982. 14(3): p. 392-395.



36. Lev-Sagie, A., et al., *The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. 112(3): p. 379-381.
37. Wolfman, W., et al., *Asymptomatic endometrial thickening*. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC, 2010. 32(10): p. 990-999.
38. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding*. Obstetrics and gynecology, 2009. 113(2 Pt 1): p. 462.
39. Dijkhuizen, F., et al., *The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia*. Cancer, 2000. 89(8): p. 1765-1772.
40. Fleischer, A.C., et al., *An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms*. American journal of obstetrics and gynecology, 2001. 184(2): p. 70-74.
41. Dore, R., et al., *CT evaluation of myometrium invasion in endometrial carcinoma*. Journal of computer assisted tomography, 1987. 11(2): p. 282-289.
42. Hricak, H., et al., *Endometrial carcinoma staging by MR imaging*. Radiology, 1987. 162(2): p. 297-305.
43. CHEN, S.S., W.M. RUMANCIK, and G. SPIEGEL, *Magnetic resonance imaging in stage I endometrial carcinoma*. Obstetrics & Gynecology, 1990. 75(2): p. 274-277.
44. Gordon, M. and K. Ireland. *Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium*. in *Seminars in oncology*. 1994.
45. Creasman, W.T., et al., *Adenocarcinoma of the endometrium: Its metastatic lymph node potential: A preliminary report*. Gynecologic oncology, 1976. 4(3): p. 239-243.
46. Reagan, J. and Y. Fu, *Pathology of endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol. Churchill Livingstone, Edinburg, 1981.
47. SO, A.O.G.S., *Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis*. Acta Obstet Gynec Scand, 1971. 50: p. 1-7.

48. Committee, F., *FIGO News: corpus cancer staging*. Int J Gynaecol Obstet, 1989. 28: p. 189-193.
49. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 105(2): p. 103-104.
50. Schink, J.C., et al., *Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis*. Obstetrics and gynecology, 1987. 70(2): p. 216-219.
51. Franchi, M., et al., *Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2000. 76(3): p. 357-361.
52. Homesley, H.D., et al., *Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(5): p. 1225-1230.
53. Chuang, L., et al., *Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes*. Gynecologic oncology, 1995. 58(2): p. 189-193.
54. Lee, K.-B., et al., *The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study*. Annals of surgical oncology, 2009. 16(10): p. 2882-2887.
55. Chang, S.-J., et al., *Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients*. Annals of surgical oncology, 2011. 18(1): p. 58-64.
56. Creasman, W.T., *Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer*. Cancer, 1993. 71(S4): p. 1467-1470.
57. Zhang, Y., et al., *Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. World journal of surgical oncology, 2015. 13(1): p. 1.
58. Mosselman, S., J. Polman, and R. Dijkema, *ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor*. FEBS letters, 1996. 392(1): p. 49-53.
59. Takama, F., et al., *Oestrogen receptor  $\beta$  expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer*. British journal of cancer, 2001. 84(4): p. 545.

60. Kwaspen, F., et al., *Reproducible and highly sensitive detection of the broad spectrum epithelial marker keratin 19 in routine cancer diagnosis*. *Histopathology*, 1997. 31(6): p. 503-516.
61. Jain, R., et al., *The use of cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver*. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2010. 18(1): p. 9-15.
62. Stewart, C.J., et al., *Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium*. *Int J Gynecol Pathol*, 2011. 30(5): p. 484-91.
63. Mittag, J., et al., *Congenital hypothyroid female pax8-deficient mice are infertile despite thyroid hormone replacement therapy*. *Endocrinology*, 2007. 148(2): p. 719-725.
64. Bowen, N.J., et al., *Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development*. *Gynecologic oncology*, 2007. 104(2): p. 331-337.
65. Laury, A.R., et al., *PAX8 reliably distinguishes ovarian serous tumors from malignant mesothelioma*. *The American journal of surgical pathology*, 2010. 34(5): p. 627-635.
66. Laury, A.R., et al., *A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors*. *The American journal of surgical pathology*, 2011. 35(6): p. 816-826.
67. Nonaka, D., L. Chiriboga, and R.A. Soslow, *Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas*. *The American journal of surgical pathology*, 2008. 32(10): p. 1566-1571.
68. Saegusa, M., et al., *A functional role of Cdx2 in  $\beta$ -catenin signaling during transdifferentiation in endometrial carcinomas*. *Carcinogenesis*, 2007. 28(9): p. 1885-1892.
69. Takeichi, M., *Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator*. *Science*, 1991. 251(5000): p. 1451-1455.

70. Vleminckx, K., et al., *Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role*. Cell, 1991. 66(1): p. 107-119.
71. Shimoyama, Y. and S. Hirohashi, *Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas: loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma*. Cancer letters, 1991. 57(2): p. 131-135.
72. Shiozaki, H., et al., *Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers*. The American journal of pathology, 1991. 139(1): p. 17.
73. Gamallo, C., et al., *Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma*. The American journal of pathology, 1993. 142(4): p. 987.
74. Longacre, T.A. and M.R. Hendrickson, *Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion*. The American journal of surgical pathology, 1999. 23(1): p. 69-78.
75. Murray, S.K., R.H. Young, and R.E. Scully, *Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance*. Int J Gynecol Pathol, 2003. 22(4): p. 324-33.
76. Quick, C.M., et al., *Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion*. Int J Gynecol Pathol, 2012. 31(4): p. 337-43.
77. Stewart, C.J., et al., *MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion*. Pathology, 2009. 41(5): p. 454-9.
78. Pavlakis, K., et al., *MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis*. Histopathology, 2011. 58(6): p. 966-973.
79. Euscher, E., et al., *The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2013. 37(11): p. 1728-1736.

80. Han, G., et al., *Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma*. *Histopathology*, 2014. 64(3): p. 389-98.
81. Hertel, J.D., P.C. Huettner, and J.D. Pfeifer, *Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis*. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 2014. 33(2): p. 127-134.
82. Jacques, S.M. and W.D. Lawrence, *Endometrial adenocarcinoma with variable-level myometrial involvement limited to adenomyosis: a clinicopathologic study of 23 cases*. *Gynecologic oncology*, 1990. 37(3): p. 401-407.
83. Ismiil, N., et al., *Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion*. *Annals of diagnostic pathology*, 2007. 11(4): p. 252-257.
84. Murray, S.K., R.H. Young, and R.E. Scully, *Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance*. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 2003. 22(4): p. 324-333.
85. Cole, A.J. and C.M. Quick, *Patterns of Myoinvasion in Endometrial Adenocarcinoma: Recognition and Implications*. *Advances in anatomic pathology*, 2013. 20(3): p. 141-147.
86. Nascimento, A.F., et al., *The role of CD10 staining in distinguishing invasive endometrial adenocarcinoma from adenocarcinoma involving adenomyosis*. *Modern pathology*, 2003. 16(1): p. 22-27.
87. Koshiyama, M., et al., *Adenocarcinomas arising from uterine adenomyosis: a report of four cases*. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 2002. 21(3): p. 239-245.
88. Abushahin, N., et al., *Serous endometrial intraepithelial carcinoma arising in adenomyosis: a report of 5 cases*. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2011. 30(3): p. 271-281.

89. Nofech-Mozes, S., et al., *Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma*. American journal of clinical pathology, 2008. 129(6): p. 912-917.
90. Guntupalli, S.R., et al., *Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2012. 124(1): p. 31-35.
91. Hachisuga, T., et al., *The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma*. Cancer, 1999. 86(10): p. 2090-2097.
92. Stewart, C.J. and L. Little, *Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial–mesenchymal transition*. Histopathology, 2009. 55(1): p. 91-101.
93. Stewart, C.J., M.L. Crook, and D.A. Doherty, *Micro-anatomical variation in cellular proliferation in endometrial adenocarcinoma, and inverse correlation between Ki67 and cytokeratin 7 expression*. Histopathology, 2010. 57(1): p. 46-54.
94. Orejuela, F.J., et al., *Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium*. Gynecologic oncology, 2005. 97(2): p. 483-488.
95. Mhaweche-Fauceglia, P., et al., *Pair-Box (PAX8) protein-positive expression is associated with poor disease outcome in women with endometrial cancer*. Br J Cancer, 2012. 107(2): p. 370-4.
96. Yemelyanova, A., et al., *PAX8 expression in uterine adenocarcinomas and mesonephric proliferations*. International Journal of Gynecological Pathology, 2014. 33(5): p. 492-499.
97. Saito, T., et al., *Hypermethylation in promoter region of E-cadherin gene is associated with tumor dedifferentiation and myometrial invasion in endometrial carcinoma*. Cancer, 2003. 97(4): p. 1002-1009.
98. Holcomb, K., et al., *E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium*. Obstetrics & Gynecology, 2002. 100(6): p. 1290-1295.

99. Graesslin, O., et al., *Metalloproteinase-2,-7 and-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and-2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study*. *Annals of oncology*, 2006. 17(4): p. 637-645.
100. Sadlecki, P., et al., *The role of Hypoxia-inducible factor-1 alpha , glucose transporter-1, (GLUT-1) and carbon anhydrase IX in endometrial cancer patients*. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 616850.
101. Kabukcuoglu, S., et al., *Prognostic significance of fascin expression in endometrioid carcinoma*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006. 27(5): p. 481-6.
102. Gun, B.D., et al., *Clinicopathological significance of fascin and CD44v6 expression in endometrioid carcinoma*. *Diagn Pathol*, 2012. 7: p. 80.
103. Stewart, C.J., M.L. Crook, and L. Manso, *Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin*. *Histopathology*, 2011. 59(1): p. 73-80.
104. Dobrzycka, B., et al., *The prognostic significance of the immunohistochemical expression of P53 and BCL-2 in endometrial cancer*. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011. 49(4): p. 631-635.

